

# ANNALES

## D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET D'ANATOMIE NORMALE MÉDICO-CHIRURGICALE

HUITIÈME ANNÉE

N° 7 bis

NOVEMBRE 1931

### III<sup>e</sup> RÉUNION PLÉNIÈRE DE LA SOCIÉTÉ ANATOMIQUE (12-13 Octobre 1931)

#### I. — SÉANCE DU LUNDI 12 OCTOBRE (Matin)

##### ALLOCUTION

de

M. le Professeur G. Roussy, président de la Société.

Mesdames, Messieurs,

J'ai le plaisir, pour la troisième fois, d'ouvrir la Réunion plénière que tient tous les deux ans la Société Anatomique de Paris, et de souhaiter la bienvenue à ceux qui, en cette occasion, ont bien voulu se grouper autour de nous.

Si nous avons encore présentes à la mémoire nos précédentes Réunions, où nous discussions des *Formes anatomo-cliniques de la Tuberculose pulmonaire, de la Classification des Cirrhoses* ou du *Sympathique du membre supérieur*, je crois pouvoir dire que la Réunion de cette année s'ouvre sous des auspices aussi brillants que ses devancières.

Les preuves de ce succès, Mesdames et Messieurs, je les vois : dans le nombre de nos collègues qui sont venus de Paris, de Province et surtout de l'Etranger, puisqu'un grand nombre de pays sont représentés ici ; dans la notoriété de nos Rapporteurs, M. TITU VASILIU (de Cluj), MM. FAVRE et CROIZAT (de Lyon), DUBREUIL et LACOSTE (de Bordeaux), que je salue et remercie de nous avoir apporté leur concours.

Je les vois encore dans le choix des questions soumises à nos discussions, et qui, certes, sont d'actualité, puisque l'une d'elles, la *Lymphogranulomatose*, figure à l'ordre du jour du Congrès des Médecins de langue française de l'an prochain.

Notre vieille Société Anatomique n'a-t-elle pas le droit de s'enorgueillir de faire ainsi figure de précurseur parmi les Sociétés savantes ?

J'ajoute enfin que deux éminents collègues : le Professeur DUESBERG (de Liège), et le Professeur BEZANÇON (de Paris) ont bien voulu accepter,

cette année, de présider nos séances. Nous les en remercions vivement. Nous aurons demain, à introduire notre collègue Duesberg, l'anatomiste distingué qui assume les hautes fonctions de Recteur de l'Université de Liège.

Aujourd'hui, je m'adresse à vous, mon ami Bezançon, pour vous dire que ma joie est grande de vous voir à mes côtés.

Nos liens d'amitié m'autorisaient à faire appel à vous; ils me donnaient l'assurance que vous deviez accéder à ma demande.

Mais vous aviez droit à ce fauteuil à bien d'autres titres.

Le sujet qui va nous être exposé tout à l'heure n'est-il pas un peu le vôtre, puisque vous en avez l'un des premiers entrevu l'intérêt?

Nous n'oublions pas, en effet, que c'est à la Société Anatomique, qui tenait alors ses séances dans le vieux local du Musée Dupuytren, et sous la présidence de Victor Cornil, qu'à la séance du 30 juin 1899, Bezançon et Griffon donnaient, d'un cas intitulé *Lymphadénite ganglionnaire métatypique*, une description clinique qui répond presque exactement à celle des masses ganglionnaires de la lymphogranulomatose; déjà ils insistaient sur le polymorphisme des lésions et signalaient la présence de *grosses cellules d'aspect muriforme*.

Dans la même séance, Bezançon et Clerc, reprenant une observation ancienne de Clerc, présentée à la même Société le 2 décembre 1898, montraient qu'il s'agissait de la même affection, c'est-à-dire d'un bel exemple de *lymphadénome métatypique du médiastin antérieur*.

Ce furent les premières observations en France de cette nouvelle entité nosographique dont Paltauf, et Sternberg ont fait une étude d'ensemble aujourd'hui classique.

Par cela même, comme par votre formation et votre évolution scientifique de *Clinicien*, d'*Anatomo-pathologiste* et de *Bactériologiste*, vous étiez désigné, mieux que personne, pour présider aux débats qui vont porter sur une question de pathologie encore à ce point obscure que l'on peut épiloguer avec fruit — et nous l'allons voir — sur sa nature tumorale ou inflammatoire, sur son origine bacillaire ou microbienne, sur ses rapports avec le tissu lymphoïde ou mésenchymateux, et jusque sur sa dénomination, puisque nos éminents Rapporteurs ne semblent point d'accord sur le meilleur terme à employer.

Laissez-moi enfin, mon cher ami, vous remercier de vous être rappelé, qu'un jour lointain, vous avez été vice-président de notre Société Anatomique, et vous assurer qu'elle s'honore de vous voir occuper ce fauteuil, que je suis heureux maintenant de vous céder.

#### ALLOCUTION

de

M. le Professeur F. BEZANÇON, président de la séance.

Mon cher ami,

Laissez-moi tout d'abord vous dire ma très grande gratitude pour l'honneur que vous m'avez fait en m'appelant à la présidence de la première séance de la III<sup>e</sup> Réunion plénière de la Société Anatomique, — et surtout pour l'évocation que vous avez faite de la part que j'ai pu prendre,



avec mes collègues Griffon et Clerc, à l'édification de cette entité anatomo-clinique qui va être aujourd'hui l'objet de nos études : la lymphogranulomatose maligne.

Par le rappel de ces deux communications faites à cette Société, la première avec Griffon, la deuxième avec mon collègue et ami Clerc, en juin 1899, — il y a donc bientôt trente-deux ans, vous me ramenez au temps lointain où, autant anatomo-pathologiste que bactériologiste, je m'adonnais, au laboratoire de mon maître Cornil, à l'étude histologique et histopathologique du système hématopoïétique, en particulier du ganglion, avec Marcel Labbé.

L'étude de la leucémie et du lymphadénome était une de nos grandes préoccupations, et déjà beaucoup nous passionnaient les rapports pouvant exister entre le lymphadénome et la tuberculose — tuberculose qui, comme nous le montrions en 1899, avec P. Berger, était la cause de certaines grosses tumeurs cervicales prises cliniquement pour des lymphomes, comme on disait alors; déjà se différenciait, du point de vue anatomo-pathologique, de la leucémie, ce que nous appelions lymphadénome métatypique, et dont nous donnions, avec Clerc — sans avoir connaissance des travaux allemands de Paltauf et Sternberg, — une description absolument identique à la leur (1).

Mesdames, Messieurs,

Il y a quelques années, à la suite du grand courant d'humorisme qui suivit les belles recherches de Richet, de Bordet, de Widal, il était de mode de médire quelque peu de l'anatomie pathologique, cette soi-disant science morte, bonne tout au plus à nous montrer de vieilles lésions tumorales.

Il faut en appeler aujourd'hui de cette injustice et souligner au contraire la place prépondérante que l'anatomie pathologique doit occuper dans la science médicale.

Et tout d'abord, pour rester sur le terrain pratique de la clinique, l'anatomie pathologique n'est pas une science morte qui ne s'intéresse qu'aux constatations nécropsiques; l'étude de la lymphogranulomatose est là pour le démontrer et pour nous rappeler une fois de plus le rôle si important en clinique de la biopsie. Grâce à la biopsie des ganglions, dans les cas de lymphogranulomatose, voilà que l'étude anatomo-pathologique va, au contraire, fournir à la clinique son principal et plus précoce élément de diagnostic. Grâce à la biopsie, qu'il s'agisse du cancer, des maladies cutanées, d'affections du nez, etc., comme le rappelait récemment Roussy, la médecine va puiser dans l'anatomie pathologique un précieux moyen de diagnostic.

Mais, Messieurs, si important que soit ce rôle pratique de l'anatomie pathologique, si précieux que soit ce contrôle de l'autopsie, qui nous écarte des conceptions chimériques et a donné à la médecine des bases scientifiques, ce n'est pas, en réalité, l'utilité la plus grande de la science anatomo-pathologique, elle doit être envisagée dans un esprit nouveau, dans l'esprit physiologique et expérimental.

On ne doit plus, comme le rappelait récemment Roussy, opposer les

(1) Une planche, faite d'après une des coupes du cas étudié avec Clerc, a été reproduite dans le *Traité de Médecine*, Masson et C<sup>ie</sup>, éditeurs.

sciences morphologiques et les sciences biologiques. « L'anatomie pathologique, dans son évolution nouvelle, poursuit aussi bien l'étude morphologique que physiologique des altérations apportées dans les tissus et les organes par la maladie.

De même que l'histologie normale doit, de plus en plus, faire corps avec la physiologie, l'histologie pathologique doit, de plus en plus, entrer dans le domaine de l'expérimentation physio-pathologique, encore si mystérieux.

Il faut chercher, grâce à l'histologie pathologique expérimentale, à pénétrer le mystère des réactions biologiques. Permettez-moi d'en donner un exemple. Sans doute, il est classique de considérer les phénomènes d'anaphylaxie, les phénomènes de choc, comme d'ordre purement humoral; sans doute, il est classique de les séparer des processus chimiques ou infectieux et d'admettre, qu'à la suite d'une première agression, l'organisme est capable de *restitutio ad integrum*. Mon maître Widal insistait sur l'absence de toute action toxique et, par suite, de véritable lésion dans ce phénomène. Est-ce bien exact, et un examen histologique minutieux n'en révélerait-il pas, au contraire ?

Dans un tissu qui, sous l'influence d'une agression première de protéine, va être sensibilisé au point que, lors d'agressions subséquentes, se fera un phénomène d'Arthus, n'est-il pas logique de penser qu'il se produit déjà, lors du premier contact, des modifications cellulaires, peut-être du système réticulo-endothélial, et des modifications vasculaires, qui vont faire que lors d'une nouvelle agression, ce territoire, modifié lors de la première réaction, va réagir différemment du territoire neuf.

Dans des états réputés purement fonctionnels tels que le coryza spasmodique et l'asthme, les muqueuses nasale et bronchique vont être le siège d'une congestion vasculaire intense et bourrées d'éosinophiles; dans d'autres conditions, ces mêmes muqueuses respiratoires qui, à une première agression, réagissaient sous forme d'hypersécrétion muqueuse, vont réagir dans la suite, immédiatement, en quelques heures, par une sécrétion purulente. Elles avaient donc dû être modifiées dans leur structure par la première agression.

Messieurs, l'association de plus en plus fréquente de l'histologie pathologique à l'expérimentation donne, chaque jour, des résultats plus précieux. Permettez-moi de vous rappeler, pour illustrer cette progression, le grand intérêt des recherches des chimistes américains, en particulier d'Anderson, qui, continuant les recherches d'Auclair et Paris, de Gores, sur les poisons du bacille de Koch, séparent les divers constituants du bacille tuberculeux et montrent, qu'au point de vue histopathologique, chacune des diverses parties isolées exerce, chez l'animal, des actions qui leur sont propres, les unes, les lipoides, entraînant la production des formations tuberculeuses spécifiques, les autres, les facteurs protéiques, ne provoquant que des réactions banales.

Messieurs, si l'anatomie pathologique d'organes, purement basée sur les constatations de l'autopsie, a peut-être, malgré tous les services rendus, pesé trop lourdement sur notre orientation médicale, quel essor, au contraire, peut entraîner l'histologie pathologique appliquée à l'étude des maladies de systèmes !

Quel progrès le jour où Ehrlich nous a montré, dans les leucémies, la reviviscence du tissu lymphoïde ou myéloïde du système hématopoïétique !

Quel progrès le jour où Borrel nous a montré, de par l'histopathologie, l'unité de ces épithélioses, maladies du système malpighien, dues toutes à des virus filtrants !

Quel intérêt le jour où nous a été apportée, à la suite des travaux d'Aschoff, la notion du système réticulo-endothélial et de son rôle contre les corps étrangers et certains microbes !

Quel progrès le jour où, grâce à la physiologie et à l'histologie normale et pathologique, on pourra sortir de la pathologie d'organes pour entrer dans la pathologie des tissus et des systèmes !

Mais je m'arrête, Messieurs, assuré que comme moi vous êtes convaincus que l'anatomie pathologique doit faire partie intégrante de notre médecine clinique, qu'elle doit rester une des bases fondamentales de notre science médicale et prendre une place de plus en plus grande dans l'étude des sciences biologiques.

En faisant, moi clinicien, cette profession de foi anatomo-pathologique, j'ai tenu, — et je suis certain que vous vous associerez tous à moi, — j'ai tenu à rendre hommage à l'animateur de ces réunions, à celui qui a su infuser un sang nouveau à la science de l'anatomie pathologique et donne ainsi tant d'éclat à la chaire d'Anatomie pathologique de notre Faculté.

S. A

C  
pa  
tal  
co  
ap  
cé  
et,  
me  
cu

se  
me  
de  
te  
à  
op  
bi  
re  
M  
(Z  
C  
(V

**Première question****LA LYMPHOGRANULOMATOSE****(Maladie de Paltauf-Sternberg)**

---

**PREMIER RAPPORT****CONCEPTION ÉTIOLOGIQUE ET PATHOGÉNIQUE  
DE LA LYMPHOGRANULOMATOSE,  
TIRÉE DE L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE**

par

**Titu VASILIU** (de Cluj, Roumanie).

---

Chargé d'exposer l'état actuel de la conception de l'étiologie et de la pathogénèse de la Lymphogranulomatose, tirée de son étude expérimentale, je me trouve obligé d'envisager tout d'abord la manière dont j'ai compris m'acquitter de la tâche, m'excusant d'avance de n'avoir pu apporter une solution nette, décisive et positive de la question. J'ai procédé par un examen des recherches expérimentales faites dans ce but et, tant qu'il me fut possible, j'ai fait cet examen en me servant des mémoires originaux, interprétant les méthodes des divers auteurs et discutant les résultats obtenus par eux.

Pour être objectif, je n'ai pas cherché à trouver dans les résultats semblables d'autres auteurs un appui aux conclusions obtenues par mes modestes travaux, mais j'ai tâché de faire une critique impartiale de tous les résultats, jugeant par la valeur de la méthode. En même temps, je me suis adressé à un certain nombre de pathologistes, surtout à ceux qui se sont occupés de cette maladie, pour qu'ils me donnent leur opinion personnelle comme pathologistes et histologistes. Je voudrais bien les remercier pour l'obligeance qu'ils ont eu de répondre à ma requête. Voici les collègues qui ont bien voulu répondre : Aschoff L., Maisin (Louvain), E. Kauffmann, Askanazy (Genève), V. Meyenburg (Zurich), Ghon (Prague), Lubarsch O. (Berlin), R. Rössle (Berlin), Cagnetto (Padoue), Mac Callum (Baltimore [Amérique]), Sternberg (Vienne), Sabrazès (Bordeaux), Ceelen, Grumbach (Zurich).

N'ayant à m'occuper que du côté expérimental (mon co-rapporteur,

M. le professeur Favre, de Lyon, se chargeant de la nosographie, de l'anatomie pathologique et de la clinique de la maladie), je vais me servir toujours, dans ce rapport, du nom de « Lymphogranulomatose », terme connu par tous, même s'il y avait de meilleures dénominations. Moi-même, à l'exemple de M. Ménétrier, je recommanderais volontiers celui de « Granulomatose maligne ».

**LA PATHOGÉNÈSE.** — La lymphogranulomatose est-elle une vraie maladie, c'est-à-dire une entité morbide propre, à une seule étiologie spécifique, avec des lésions dans divers organes, produisant divers syndromes, ou n'est-elle qu'une réaction particulière de l'organisme, aux caractères histologiques distincts, produits par divers agents ?

Voilà une question qui se pose dès le début. Mais on ne peut pas avoir une idée précise de la pathogénèse si on ne connaît pas l'agent causal. Nous nous bornerons à considérer la lymphogranulomatose comme un tissu d'une structure bien définie histologiquement, telle qu'elle a été vue et décrite par Paltauf et Sternberg, et telle qu'elle est acceptée par presque tous les pathologistes, quand il s'agit de faire un diagnostic.

La lymphogranulomatose est une affection caractérisée par l'histologie, et si, aujourd'hui, on peut décrire les aspects anatomo-cliniques, c'est en prenant l'histologie comme base. Nous avons toujours en vue seulement, dans nos investigations, les cas qui ne sont pas douteux histologiquement, et laissons de côté les cas dits « atypiques », qui prêtent à la confusion. C'est seulement quand l'étiologie de la lymphogranulomatose sera connue que nous pourrons voir si toutes ou une partie seulement des formes décrites à présent comme atypiques appartiennent ou non à la lymphogranulomatose.

Dans l'état actuel des choses, nous considérons la lymphogranulomatose comme un tissu de granulation, qui est produit par l'action d'un germe bactérien, sur l'organisme humain. Cette conception se base sur la ressemblance histologique avec ce qui se voit dans d'autres affections bactériennes, et surtout celles produites par les bactéries, comme le bacille de Koch, celui de la lèpre, l'actinomycose, le virus de la syphilis, etc., affections groupées sous l'étiquette de processus inflammatoires, dits spécifiques, justement à cause du tableau différent et caractéristique pour chacun de ces germes. Il y a une ressemblance entre toutes ces réactions, et c'est seulement par la mise en évidence de chacun de ces germes, soit par la méthode d'inoculation ou par la culture microbienne, qu'on pourrait voir d'une manière absolue de quelle maladie il s'agit. On dit que le tissu lymphogranulomateux est un processus blastomateux. M. Callum, Ménétrier, Tsunoda, Oliver Dietrich, Letulle, et bon nombre d'auteurs américains et français, estiment qu'il s'agirait d'un processus tumoral,

et que la cellule de Sternberg est une cellule d'allure blastomateuse. Mais la présence d'une quantité de cellules qu'on pourrait nommer inflammatoires, comme les plasmocytes, les lymphocytes, les polynucléaires, neutro et éosinophiles, plaide pour un processus inflammatoire. Le polymorphisme cellulaire et l'hyperplasie lymphocytaire du début sont les caractères des granulomes; la prolifération conjonctive, dans les derniers stades, vient s'ajouter aux caractères inflammatoires des stades initiaux. L'aspect microscopique des ganglions, par contre, plaide moins en faveur d'un processus inflammatoire que tumoral ou purement hyperplasique.

La clinique, d'autre part, avec la fièvre bien connue et décrite par tous les auteurs, depuis Pel et Ebstein, plaide en faveur d'un processus inflammatoire. La leucocytose, plus ou moins intense, et l'éosinophilie, malgré qu'inconstante, sont des caractères d'infection. On a soutenu aussi que la fièvre serait donnée par une association bactérienne étrangère à l'étiologie, mais on n'a que très rarement cultivé des bactéries d'association dans le sang. La température est moins fréquente dans les processus tumoraux.

La presque unanimité des pathologistes regarde donc la lymphogranulomatose comme un processus inflammatoire, et ceux qui sont d'un autre avis sont devenus peu nombreux.

Quelle est la porte d'entrée? D'après quelques cas démonstratifs et documentaires (Sternberg, Paltauf fils, Coronini), la porte d'entrée serait la muqueuse de la cavité pharyngienne, d'où l'infection passerait dans les ganglions. Il n'existe pas d'argument expérimental qui ait pu prouver cette hypothèse, des essais n'ayant pu être faits chez l'homme. L'invasion des vaisseaux par le tissu lymphogranulomateux a conduit quelques auteurs à considérer la lymphogranulomatose comme un processus tumoral, hypothèse qui n'est pas acceptable, parce que le tissu inflammatoire est plus capable de traverser les parois et de les pénétrer. Les cellules de Sternberg ne peuvent être considérées comme cellules tumorales, parce qu'elles sont de forme très variable, dénotant une production active sous l'influence directe d'un germe, comme dans les autres granulomes, où existent des cellules géantes. On n'hésite pas aujourd'hui à considérer ces cellules comme des cellules réticulo-endothéliales qui réagissent le plus à l'incitation inflammatoire.

On a décrit des cas de lymphogranulomatose où l'on trouve un aspect net sarcomateux (Mac Callum), à cause du grand nombre de ces cellules géantes, et d'autres où l'on voit seulement des plasmocytes. Dans ces deux cas, la monotonie cellulaire donne l'impression d'une tumeur; rien ne prouve, dans ces cas, que l'on ait affaire à de la lymphogranulomatose, et non pas à une tumeur.



Au début de la maladie, le tableau histologique peut être peu caractéristique, et le diagnostic difficile à faire d'après un seul ganglion; dans ces cas, à l'autopsie, on peut découvrir des points bien typiques. Les lésions lymphogranulomateuses régressent, et le tissu fibreux et la nécrose modifient l'aspect initial sans qu'il soit possible de parler d'une forme atypique.

Sternberg admet que les formes riches en ces grandes cellules soient appelées lymphogranulomatoses atypiques, mais, au contraire, là où les caractères histologiques sont insuffisants pour diagnostiquer la lymphogranulomatose, rien n'oblige de dire qu'il s'agisse d'une forme atypique. A présent, le diagnostic est fait par le tableau histologique, et jusqu'au jour où l'agent sera connu, on ne doit pas interpréter une lésion comme étant lymphogranulomateuse, si on ne trouve pas les éléments cellulaires caractéristiques. De cette manière, on serait conduit à faire du terme « lymphogranulomatose » un groupe indéterminé, dans lequel différents processus d'étiologie et de pathogénèse inconnue seraient mis ensemble, revenant au temps où le terme de « pseudoleucémie » faisait le même office.

**L'ÉTIOLOGIE.** — La recherche de l'étiologie commence avec les travaux faits par Paltauf et Sternberg, alors son élève, en 1897-1898. Sternberg trouve, en 8 cas sur 13 examens une association de tuberculose avec la lymphogranulomatose, rencontrant quelquefois dans le même ganglion les deux sortes de lésions; il conclut alors qu'il s'agit là d'une forme particulière de tuberculose. Paltauf partage la même opinion. Comme la présence de bacille de Koch, dans beaucoup de cas, était due à l'existence des lésions tuberculeuses, on a cherché à s'adresser seulement aux cas « purs », c'est-à-dire où aucun mélange avec la tuberculose ne pouvait être suspecté. Naturellement, il est très difficile d'affirmer qu'un cas est « pur », parce que la tuberculose est si fréquente et qu'on peut si souvent trouver, dans un ganglion quelconque, une tuberculose ancienne, sclérosée ou calcifiée.

La méthode la plus employée consiste dans la recherche des bacilles acido-résistants, dans les préparations des ganglions et de la rate lymphogranulomateuse, et à faire des inoculations aux animaux sensibles : cobayes, lapins, souris, chiens, oiseaux et même le singe. Après Sternberg, beaucoup d'autres chercheurs, comme Crowder, Ferrari, Cominotti (1900), Steinhaus (1902), Schur, Zuppinger et Türk (1903), viennent confirmer les résultats obtenus. Benda même, qui croyait que la lymphogranulomatose peut être produite aussi par les toxines d'autres germes, affirme que le bacille de la tuberculose n'est pas une apparition accidentelle dans les lésions lymphogranulomateuses, mais en est un des agents producteurs.

En 1892, Sabrazès, puis Duclion, Ried, Yamasaky, font aussi des ino-

culations, mais il se peut que beaucoup des cas employés ne fussent pas purs, mais aient contenu au contraire des lésions anciennes de tuberculose.

Scheel, en 1910, paraît avoir été le premier qui ait obtenu la tuberculisation des cobayes, en inoculant le tissu lymphogranulomateux provenant d'un cas « pur » de lymphogranulomatose. Il a inoculé la rate chez deux animaux, et les deux animaux sont morts après six semaines, présentant des lésions typiques de tuberculose.

Fraenkel et Much (1910), Lichtenstein (1910), K. et O. Meyer (1912), Hirschfeld (1912), Schüssler (1913), Much (1913), Steiger (1914), Hellmann (1917), obtiennent des résultats positifs semblables aux précédents : la tuberculisation des cobayes inoculés. Le pourcentage des inoculations produisant la tuberculisation avec du matériel pur lymphogranulomateux, bien que diffèrent d'un auteur à l'autre, se maintient aux environs de 50 %. Ces chiffres n'ont pas de valeur absolue, parce qu'ils sont très relativement calculés, le nombre de ces cas étant restreint, et la pureté des cas employés très discutable.

Les travaux de Much et Michailides, faits dans l'Institut de von Behring, ont montré qu'à côté de la forme acido-résistante du bacille de Koch, il y a une forme granulaire du même bacille non acido-résistante, mais seulement Gram positive. Cette forme se trouverait associée aussi avec des bacilles fins acido-résistants. Après ces découvertes, Fraenkel et Much, en 1910, étudiant 12 cas de lymphogranulomatose, dont 6 cas biopsiques, trouvent (en employant la méthode à l'antiformine dans le but d'enrichir les germes), 11 fois des bacilles granulaires, Gram positifs et non acido-résistants. Ils concluent que ces bâtonnets sont des spécimens bacillaires différents du bacille de Koch, et qui seraient l'agent de la lymphogranulomatose. D'autres auteurs confirment ces recherches. Hirschfeld, dans 4 cas sur 12 examinés, Josselin de Jong, en 3 cas sur 4, ainsi que Löffelmann, Beumelburg, Steiger, Sticker et Löwenstein, Hellmann, Dietrich, O. et K. Mayer, Weinberg, Pick Luce, Frieze.

La question du bacille de Fraenkel et Much est discutée et n'est pas admise par tous les chercheurs. Ce bacille serait-il l'agent de la lymphogranulomatose ? Et ces bacilles seraient-ils identiques aux bacilles de Koch ? Voilà deux questions qui se posent. Les avis sont partagés et pas du tout unanimes. Dans quelques expériences, comme celles faites par Weinberg (1918), avec des cas purs de lymphogranulomatose, on avait trouvé ce bacille Gram positif, dans les lésions des organes, et on obtenait la tuberculisation des cobayes, affirmant ainsi que les bacilles de Fraenkel et Much sont identiques aux bacilles de Koch, et ne constituent pas une bactérie différente de lui. On n'a pas réussi à obtenir des cultures pures du bacille de Fraenkel-Much. Les granulations Gram posi-

tives de Much ont été aussi décrites dans bien des travaux, faits toujours par des auteurs qui ont obtenu des résultats positifs pour la tuberculose, par l'inoculation du matériel lymphogranulomateux ; mais beaucoup d'autres ne les trouvent pas.

Les premières recherches de Lichtenstein, publiées en 1910, ont été faites chez le cobaye, en inoculant la rate d'un cas de lymphogranulomatose associée avec la tuberculose, obtenant chez les animaux sacrifiés, à côté des lésions de tuberculose, avec des cellules caractéristiques de Langhans, un tissu qui ressemblait à la lymphogranulomatose, avec des cellules très ressemblantes aux cellules dites de Sternberg. Comme ce cas n'était pas un cas pur, on n'aurait pu conclure que les deux sortes de lésions obtenues étaient produites par le bacille de Koch ou par deux germes différents. Le fait surprenant était la reproduction — au moins relative — des lésions lymphogranulomateuses. C'est alors que l'auteur entreprend avec Kling de faire des inoculations aux cobayes, avec de petites quantités de bacilles tuberculeux, se basant sur l'idée de Baumgarten, qui supposait que la lymphogranulomatose était produite par un très petit nombre de bacilles de Koch. Les auteurs trouvent, 14 fois sur 45 animaux inoculés, des lésions de tuberculose typique, à côté des lésions qu'ils interprètent comme ressemblant au tissu lymphogranulomateux. Baumgarten et Sasaky confirment les recherches de Lichtenstein. Steiger a inoculé deux cas de lymphogranulomatose pure, provenant d'une autopsie. Dans le premier cas, 2 des 4 cobayes inoculés se sont tuberculisés, et les réinoculations ont donné les mêmes résultats. Dans le second cas, c'est seulement 1 des 4 cobayes inoculés qui a été tuberculisé. L'inoculation faite avec un ganglion lymphogranulomateux obtenu par biopsie donne aussi un résultat positif.

D'autres recherches, entreprises par d'autres chercheurs, ont donné des résultats presque toujours négatifs, de sorte que ces auteurs croient pouvoir éliminer l'étiologie bacillaire. Parmi ces auteurs, je cite Reeds (1902), Andrews (1902), Simmons (1903), Longcope (1903), Warnecke (1908), Lehdorf (1908), Fabian (1908), Motzfeld (1913), de Negri et Mieremet (1913), Verploegh, Kehrer et Hoogenheim (1914), Kussunoky (1914), Simmons (1917), Ceelen et Rabinowitsch (1917), Kraus (1918), Lubarsch (1918).

Plus tard, apparaissent d'autres travaux dans cet esprit : les uns qui soutiennent l'étiologie bacillaire et d'autres qui la combattent. Il faut nous arrêter pour analyser un peu quelques-uns de ces travaux ultérieurs, comme ceux de Lichtenstein, Weinberg, Fraenkel et Much, Ceelen et Rabinowitsch, parce qu'ils apportent des recherches faites sur un nombre assez considérable de cas, avec une méthode précise et conduites avec

une critique remarquablement scientifique. C'est seulement par la valeur de la méthode qu'on peut juger les résultats.

A. Lichtenstein, dans son travail publié en 1921, revient sur ses études expérimentales de 1910, employant dans ce but, cette fois, 20 cas de lymphogranulomatose, qu'il examine tout d'abord bactérioscopiquement, cherchant les bacilles acido-résistants dans les coupes microscopiques et frottis, et par des inoculations de matériel trituré préalablement avec de l'antiformine. Il fait des ensemencements des lésions obtenues chez les animaux, sur des milieux de culture propices pour le bacille de Koch. De 20 cas, 8 ont été des lymphogranulomatoses pures, contrôlés sur la table d'autopsie. Par les inoculations pratiquées, il a pu tuberculiser les cobayes dans les 8 cas : dans 4 cas, tous les animaux inoculés ont été tuberculisés, tandis que dans 3 cas, une partie seulement d'entre les cobayes fut tuberculisée.

L'auteur a tenu compte qu'il y a une tuberculose spontanée d'écurie des cobayes. Il a examiné préalablement les morceaux des organes broyés et inoculés. L'inoculation a été faite dans des poches sous-cutanées, pour pouvoir diminuer l'inconvénient probable du petit nombre de bacilles dans les lésions lymphogranulomateuses. Les cobayes inoculés, à l'examen macro- et microscopique, présentaient une réaction indurée avec peu de caséification; chez beaucoup d'animaux, l'appareil lymphatique était envahi par le processus tuberculeux. La réinoculation faite avec les organes des premiers cobayes tuberculisés donne une évolution plus rapide de la tuberculose, de sorte qu'en un à deux mois, les cobayes font une caséification plus prononcée. Les inoculations avec des organes d'animaux morts cachectiques, sans avoir présenté à l'autopsie des lésions de tuberculose, n'ont plus tuberculisé les animaux, sauf dans un seul cas, où l'on a trouvé des bacilles acido-résistants. Dans un seul cas, les animaux de réinoculation ont présenté aussi un état cachectique sans aucune tuberculose évidente. Des trois inoculations, faites avec du matériel biopsique, une seule tuberculisait a été obtenue.

En ensemençant ces lésions, obtenues chez les animaux inoculés, sur des milieux de culture à l'œuf, et inoculant après d'autres cobayes avec ces germes, on a obtenu, presque dans toutes les recherches faites de cette manière, par repiquage, des cultures pures de bacilles de Koch, et la tuberculisait de presque tous les cobayes inoculés; le bacille cultivé était d'espèce humaine et non bovine, comme il résultait des recherches de Steiger, Löwenstein, Ceelen et Rabinowitsch.

Lichtenstein, observant 9 cas où une tuberculose typique était associée à une lymphogranulomatose, elle aussi très typique, a fait des inoculations avec 5 de ces cas. Dans un des cas (n° 12), 2 lapins et 4 cobayes inoculés sont restés indemnes. La tuberculisait s'est faite plus rapide-

ment que dans les cas de lymphogranulomatose pure. Dans ces 9 cas, on a fait l'examen bactérioscopique, sur coupes et frottis, et des inoculations; dans 7 d'entre ces cas, on a trouvé 4 fois des bacilles acido-résistants, qui produisirent, après, la tuberculisation; dans 2 autres cas, on a trouvé des bacilles Gram positifs seulement.

Voilà, maintenant, les expériences de Ceelen et Rabinowitsch, publiées en 1917 :

Ces auteurs se sont servi de 22 cas de malades, où il s'agissait d'une tuméfaction ganglionnaire plus ou moins généralisée, et où le diagnostic, tant clinique qu'anatomo-pathologique, pouvait se ranger dans le cadre général des « *hémoblastoses* »; 11 d'entre eux étant des lymphogranulomatoses. De 18 cas, qui ont servi aux inoculations chez les cobayes et chez le lapin, 4 ont donné un résultat positif pour la tuberculose, mais dans un de ces cas, on a constaté, à l'examen microscopique, qu'il s'agissait d'une tuberculose typique, sans rien de lymphogranulomateux. (Ces 3 cas sont les n° 3, 13 et 14, le premier « lymphogranulomatose pure », et les deux autres des « lymphomes aleucémiques »).

Le cas n° 2 (1186, cinq ans et demi, diagnostic clinique : lymphogranulomatose; diagnostic anatomo-pathologique : lymphome malin médiastinal, cervical, péripancréatique, périportal, de la rate et du foie) montrait, à l'examen microscopique, une lymphogranulomatose typique. Pas de lésions tuberculeuses. On inocule 2 cobayes et 1 lapin avec la bouillie d'un ganglion. Les animaux ont été tués quatre mois après. Sur un cobaye et le lapin, on ne trouve rien d'important. Chez le second cobaye, un abcès au lieu d'inoculation, sans bacilles dans les frottis, mais qui donne, sur milieux, une culture microbienne positive, d'un germe qu'on identifie comme un bacille tuberculeux bovin. Un lapin, inoculé avec le pus de l'abcès du cobaye, est mort huit jours après, avec un abcès au lieu d'inoculation et des nodules pulmonaires; mais on n'a pas fait de cultures sur milieux nutritifs.

Les deux autres cas sont le 13° et le 14°, qui sont considérés et nommés par les auteurs *lymphomes malins aleucémiques*, c'est-à-dire des hyperplasies lymphoïdes, qui ne sont ni lymphogranulomes, ni états leucémiques, ni tumeurs.

Le cas 13 (S. N. 96), femme de cinquante ans, chez qui le diagnostic clinique était « sarcome des ganglions du cou et des ganglions sous-claviculaires gauches ». Microscopiquement, pas de prolifération cellulaire polymorphe ou géliganto-cellulaire; la structure est bouleversée; nombreux trabécules conjonctifs densifiés, parmi lesquels on voit de petits groupes lymphocytaires. Dans un des ganglions, on constate une *calcification partielle*, avec, par place, une encapsulation conjonctive. On inocule 2 cobayes et 1 lapin. Les trois animaux meurent dans le délai de deux à trois mois, présentant une tuberculose plus ou moins généralisée. Culture positive des deux animaux, pouvant identifier un bacille tuberculeux bovin.

Le cas 14 (S. N. 337), homme de cinquante ans. Diagnostic clinique « tumeur

lymphoïde maligne du cou »; diagnostic anatomo-pathologique « lymphome malin aleucémique ». Microscopiquement, on constate, dans les masses ganglionnaires examinées, un épaississement des travées conjonctives contenant, entre elles, des cellules lymphocytaires; presque une sclérose totale du ganglion; pas de cellules éosinophiles; pas de cellules de Langhans; pas de bacilles de Koch. On inocule, avec le suc d'un ganglion cervical, un cobaye qui, tué après quarante-huit jours, montre cinq nodules dans le foie, desquels on obtient une culture de bacille de Koch, identifié comme un bacille tuberculeux bovin.

Il faut retenir encore le cas n° 1 (S. N. 688), enfant de neuf ans et demi, Diagnostic clinique « tuberculose, polysérite »; diagnostic anatomo-pathologique « lymphogranulomatose ». L'examen microscopique, très détaillé, donne à l'auteur la conviction que les grandes cellules de la lymphogranulomatose proviendraient des cellules endothéliales des sinus. Les auteurs ne les appellent pas « cellules de Sternberg », mais on les décrit comme des cellules du type de mégacariocytes, et comme des cellules à plusieurs noyaux, aux caractères des cellules géantes produites par des corps étrangers (p. 186); on décrit quelques éléments cellulaires, que les auteurs appellent *lymphogonies*, qui ont des noyaux vésiculeux, et enfin des cellules endothéliales et réticulaires. Dans la rate, on décrit des cellules épithéloïdes, et dans un des petits nodules, des cellules semblables aux cellules géantes du type Langhans. On ne met pas en évidence de bacilles de Koch. C'est un cas qui certainement présente des lésions tuberculeuses typiques, mais où les lésions de lymphogranulomatose ne sont pas très caractéristiques. Le fait le plus intéressant, ici, c'est que les inoculations ont été négatives dans un cas de tuberculose évidente associée à la lymphogranulomatose.

Dans les deux cas (13 et 14), nous pensons qu'il s'agit de formes hyperplasiques tuberculeuses, à l'aspect tumoral, semblables à celles décrites par Askanazy, de vrais granulomes tuberculeux. M. Ceelen et Rabinowitsch expliquent la tuberculisation des animaux dans ces cas par le bacille de Koch, qui s'installe (*ansiedelt*) dans les ganglions déjà lésés, soit par la lymphogranulomatose, soit par une leucémie, soit par anthracose ou calicose. Mais les auteurs ne disent pas si les bacilles sont simples saprophytes, venus de l'extérieur, ou partis d'un foyer tuberculeux quelconque de reste de l'organisme. Dans ces deux cas, l'examen histologique éliminant la lymphogranulomatose, la leucémie et un processus tumoral, quoique sans aucun follicule tuberculeux, on a le droit de supposer que la tuberculisation des lapins indique qu'on se trouvait en face d'une forme de tuberculose et non d'un lymphome aleucémique, d'étiologie inconnue.

Le cas 5 (P. 811) montre une structure typique de lymphogranulomatose; dans les ganglions, on trouve des bacilles acido-résistants et des granules de Much; dans les organes du lapin inoculé, des modifications suspectes de tuberculose; les cultures sont négatives. Pas de lésions visibles de tuberculose en foyer; pas de cultures positives. C'est un cas où, malgré la présence de la tuberculose, les inoculations sont négatives pour le bacille de Koch.

En résumé, on voit que, dans leurs expériences, Ceelen et Rabinowitsch ont obtenu, une seule fois sur 11 cas de lymphogranulomatose, un résultat



positif pour la tuberculose. Les recherches bactériologiques montrent des granules de Much dans le cas 13 dont nous avons parlé, et dans le cas 5 (811), de la lymphogranulomatose associée avec des rares follicules tuberculeux, dont les cultures sont négatives. Quelques auteurs, parmi lesquels Lubarsch, contestent la valeur des granulations de Much; quant au bacille de Fraenkel, Ceelen et Rabinowitsch ne l'ont trouvé qu'une seule fois dans un cas de lymphogranulomatose; d'ailleurs, il s'est montré comme un bacille ressemblant au bacille tuberculeux.

Nous dégageons seulement de ces recherches minutieuses et parfaitement conduites: d'un côté, une tuberculisation nette dans un cas excessivement pur de lymphogranulomatose; de l'autre, le fait que dans deux cas (13 et 14), où les auteurs prétendent avoir obtenu la tuberculisation avec d'autres affections ganglionnaires que la lymphogranulomatose, la tuberculose était très probablement en jeu. Enfin, des cas où la tuberculose était associée n'ont pas tuberculisé les cobayes et les lapins inoculés.

Après les recherches de Lichtenstein, vient, en 1923, le travail important de Fraenkel et Much, auquel j'ai déjà fait allusion. Dans des cas de lymphogranulomatoses pures, bien examinées, en employant comme méthode d'inoculation une pulpe mélangée d'acide lactique (pour activer l'action des germes tuberculeux éventuels), les auteurs obtiennent la tuberculisation du cobaye, dans tous les cas inoculés, et, après, des cultures de bacilles de Koch. Chez quelques-uns des cobayes inoculés, on observe des lésions histologiques très ressemblantes à celles de la lymphogranulomatose, exactement comme Weinberg et Lichtenstein les ont décrites. Les auteurs, cette fois, contrairement aux opinions qu'ils avaient exprimées douze ans auparavant, se déclarent partisans d'une étiologie bacillaire unique, pour la tuberculose et pour la lymphogranulomatose. Pour eux, la lymphogranulomatose est une forme de la tuberculose: le rapport entre ces deux manifestations étant le même que celui qui unit la tuberculose au lupus érythémateux, à l'érythème noueux, affections où l'on ne trouve presque pas de bacilles de Koch. C'est à une constitution particulière de l'organisme qu'ils attribuent la production de l'histologie de la lymphogranulomatose. Ils croient encore que le bacille serait *très rare*, même sous la forme de granulations.

En 1926, Titu Vasiliu et Iriminoiu ont communiqué, à la Société de Biologie (Cluj), leurs résultats obtenus en employant, dans leurs dernières recherches, la méthode indiquée par Fraenkel et Much. Déjà, en 1921, l'un d'eux a publié les résultats obtenus avec quelques inoculations faites aux cobayes, qui montraient, dans 3 sur 15 cas, des lésions tuberculeuses. Dans une autre série d'expériences (1924), faites en collaboration avec Iriminoiu et Goia, nous avons fait des inoculations dans 4 cas



de lymphogranulomatoses pures, et nous avons obtenu la tuberculisation des cobayes, dont les lésions donnèrent ensuite des cultures pures de bacilles de Koch sur le milieu de Petroff. Dans les quatre cas, on a décelé des bacilles acido-résistants dans les frottis. Le pourcentage était de 75 % ; c'est à peu près le même taux qui ressortait des recherches antérieures.

Blumenthal et Theodorescu (1928) publient en roumain les recherches faites dans un cas très bien étudié, où il s'agissait d'un jeune homme soigné pour lymphogranulomatose, diagnostiquée pendant la vie par biopsie : à l'autopsie, on a trouvé une dissémination de tuberculose granulique, sans aucune lésion ancienne de tuberculose. Les inoculations aux cobayes furent positives.

Ce cas n'est pas le cas unique, mais au contraire il y en a plusieurs où l'on a signalé une tuberculose miliaire qui compliquait une lymphogranulomatose des plus typiques, sans lésions de tuberculose ancienne.

Codvelle, Schüssler, Bezançon, Adam, ont aussi publié des cas semblables. L'interprétation est différente chez les auteurs. Les uns croient que c'est une dissémination partant d'un foyer tuberculeux préexistant, peut-être à cause de la lymphogranulomatose, qui est une maladie anergisante. Schüssler, élève de Rössle, dans un cas identique, n'hésite pas à interpréter cette dissémination miliaire en faveur de l'étiologie tuberculeuse, ne trouvant pas d'autres foyers de tuberculose. Mais on connaît (et nous-même en avons autopsié) des cas de granulie généralisée, sans qu'on puisse trouver un foyer tuberculeux ou le complexe primaire pouvant passer inaperçu.

Bezançon, avec ses collaborateurs, publient, vers la fin de l'année 1930, les résultats de leurs essais expérimentaux dans cette direction. Ils observent 3 cas, dont 2 purs, sans aucune lésion de tuberculose, au moins dans les ganglions inoculés ; les recherches ont été faites avec des ganglions extirpés par biopsie ; on obtient la tuberculisation des animaux dans 2 cas : un d'entre eux pur, et l'autre mixte. Dans le troisième, on obtient l'hyperplasie des ganglions qui forment de gros paquets. En inoculant le contenu de ceux-ci, ils ont reproduit, dans trois séries d'inoculations et réinoculations aux cobayes, les mêmes lésions obtenues chez les premiers cobayes. Ces masses ganglionnaires présentaient, en même temps, une suppuration qui donnait l'impression d'abcès, mais d'abcès assez compacts. Au microscope, on trouve un tissu de granulation avec des cellules comparables aux cellules de Sternberg, d'un aspect histologique qui évoque d'une manière « troublante » le tableau de la lymphogranulomatose. Les auteurs s'abstiennent d'apporter ces résultats comme des arguments de l'étiologie bacillaire de la lymphogranulomatose.

Merle produit dans un cas la tuberculisation des cobayes.

Askanazy (de Genève), qui s'est occupé aussi de la question expérimentale, reste très sceptique quant à l'étiologie tuberculeuse de la lymphogranulomatose. Lui-même a inoculé deux singes avec des ganglions lymphogranulomateux. Un premier est mort sans aucune lésion (inoculation faite dans la rate). Le second est mort par hémorragie, provoquée par l'ulcération d'un ganglion précarotidien, dans les frottis duquel on a trouvé des bacilles de Koch. Askanazy interprète ce fait comme produit par les bacilles de Koch qui se trouvaient installés dans les ganglions déjà lymphogranulomateux. C'est la même explication, dont j'ai déjà parlé, qu'ont donnée d'autres auteurs, qui ne croient pas à l'étiologie tuberculeuse. Cette année (1931), deux auteurs français, Foulon et Lesbre (de Paris), publient leurs résultats obtenus avec des inoculations aux cobayes, dans le but de contrôler le rapport qui existe entre la tuberculose et la lymphogranulomatose. Ils obtiennent des résultats négatifs. Ils ont employé le matériel fourni par huit malades avec des formes typiques de maladie de Paltauf-Sternberg, histologiquement et cliniquement. Les auteurs font quelques observations intéressantes. Dans deux cas, l'examen histologique fait dans les ganglions prélevés pour les inoculations a montré des lésions tuberculeuses nodulaires, typiques, à côté de lésions typiques de lymphogranulomatose. On n'a pu déceler aucun bacille de Koch dans les frottis ou dans les coupes. En inoculant le contenu ganglionnaire, pas de tuberculisation des cobayes ou des lapins. Les auteurs ne trouvent pas d'explication plausible pour l'insuccès des inoculations dans ce cas de lymphogranulomatose associé à des lésions histologiques caractéristiques de la tuberculose. Mais il y a bien des cas semblables comme ceux que nous avons montrés plus haut. On a voulu les expliquer par une action modificatrice du tissu lymphogranulomateux sur le bacille de Koch. Foulon et Lesbre sont enclins à interpréter l'échec par la non-spécificité des lésions folliculaires d'aspect tuberculeux. Par analogie avec les autres cas semblables, où des bacilles de Koch et des granules de Much (Ceelen et Rabinowitsch) ont été mis en évidence, les inoculations restant quand même négatives, on peut conclure que cette dernière hypothèse des auteurs est moins acceptable. Incidemment, ces auteurs disent avoir trouvé des lésions très ressemblantes à la lymphogranulomatose dans un ganglion d'un cobaye tuberculeux. Très intéressant est aussi le cas publié par Faure-Beaulieu et M<sup>lle</sup> Brun. Chez des cobayes qui ont été sensibilisés par le bacille de la tuberculose, en inoculant, après, la pulpe broyée de ganglions lymphogranulomateux, se produit un phénomène de Koch, typique, dénotant que dans les ganglions lymphogranulomateux il y a un antigène iden-

tique à celui de virus tuberculeux, puisque l'on produit l'allergie tuberculeuse avec du matériel lymphogranulomateux pur.

Une autre série d'expérience a pour but de voir s'il ne s'agit pas d'un virus filtrable, ou peut-être de la forme filtrable de bacille de la tuberculose. Après la découverte de la forme filtrable par Fontès, avec Vaudremer, Arloing, Dufour, confirmée par les écoles bactériologiques française et roumaine, on a pensé que la lymphogranulomatose pourrait être donnée par cette forme filtrable. Martinolli, dans ses recherches communiquées à la Société de Biologie de Lyon, montre qu'en inoculant au cobaye des fragments de foie appartenant à un fœtus provenant d'une femme gravide, qui présentait une affection pulmonaire bacillaire, on trouve des lésions caractéristiques dans les ganglions et dans le foie chez une partie des animaux sacrifiés trois mois après. Ces lésions présentaient une structure plutôt tuberculeuse, mais dans quelques ganglions inguinaux, on observe un tissu à structure lymphogranulomateuse avec des cellules de Sternberg. L'auteur conclut que la lymphogranulomatose serait donnée par le *virus tuberculeux filtrable*.

Arloing, Favre, Josserand et Charachon n'ont pas pu obtenir, avec des filtrats de cultures de bacille tuberculeux, les lésions obtenues par Martinolli; ils concluent que la virulence des filtrats est très variable. Les préparations de Martinolli ont été examinées par Arloing et ses collaborateurs lors de la présentation faite, au nom de l'auteur, à la Société de Biologie de Lyon. Ils ont pu se convaincre de l'exactitude des faits relatés.

Titu Vasiliu et Iriminoiu, dans un cas de lymphogranulomatose pure, inoculant des cobayes avec le filtrat sur filtre Chamberland 3, de la pulpe ganglionnaires, ont tuberculisé des cobayes; avec les organes de ceux-ci, ils obtiennent des cultures pures du bacille de Koch, sur le milieu de Petroff.

Coyon et M<sup>lle</sup> Brun, en 1929, ont communiqué aussi leurs recherches. Ils ont greffé des fragments d'un ganglion lymphogranulomateux, prélevé par biopsie, chez deux cobayes (femelles). A l'autopsie de la malade, on a trouvé, dans quelques ganglions mésentériques et dans la rate, à côté des lésions lymphogranulomateuses, des foyers de tuberculose avec des bacilles acido-résistants. Sept mois après, un des deux cobayes inoculés devient cachectique. L'examen du sang montre une monocytose et une éosinophilie assez marquée. A l'autopsie du cobaye, on ne trouve aucune lésion de tuberculose; les cultures, sur des milieux à l'œuf, ont l'aspect des cultures du bacille de Koch. A l'examen microscopique, on voit des filaments mycéliens. Après le repiquage, la culture dégénère. L'inoculation de cette culture dans la chambre antérieure de l'œil, chez un cobaye, donne un résultat négatif. L'examen microscopique des ganglions tuméfiés montre des plasmocytes et des cellules de

Sternberg typiques (F.). Réinoculant deux cobayes avec du sang du cobaye autopsié, on obtient de nouveau une légère tuméfaction des ganglions et le même tableau histologique : *un tissu lymphogranulomateux*.

Dans un autre cas de lymphogranulomatose, le cobaye (toujours une femelle) inoculé meurt deux mois après. A l'autopsie, on trouve une légère hypertrophie des ganglions mésentériques; à l'examen microscopique, pas de lésions de tuberculose. On trouve de grandes cellules : des macrophages clairs, que les auteurs considèrent comme des stades évolutifs de la cellule de Sternberg. De ces recherches, l'auteur conclut qu'il s'agit du *virus tuberculeux filtrable*.

Les objections qu'on fait à l'étiologie bacillaire de la lymphogranulomatose sont les suivantes :

1° On n'obtient pas toujours la tuberculisation des animaux d'expériences, et les résultats positifs sont inconstants. On répond à ces objections en disant que le nombre des bacilles, dans les lésions lymphogranulomateuses, est petit. La sensibilité du cobaye n'est pas illimitée.

Bartel, Neumann et Schröder ont montré aussi l'action que le tissu lymphoïde a sur les bacilles de Koch, ce tissu produisant une diminution du pouvoir de croissance du bacille. Rössle a montré que, bien des fois, le cobaye n'est pas tuberculisé avec du matériel tuberculeux, en particulier quand celui-ci est traité avec de l'antiformine, comme on le fait souvent dans les expériences avec le matériel de lymphogranulomatose. Nombreux sont les cas où on n'a pas obtenu la tuberculisation du cobaye avec un produit pauvre en bacilles, comme le liquide pleural, le liquide articulaire, l'urine etc. Nous avons montré plus haut les cas de Ceelen et Rabinowitsch, et celui de Foulon et bien d'autres, où des formes associées à la tuberculose n'ont pas tuberculisé l'animal.

Les inoculations de lésions lupiques, quoique de nature tuberculeuse, sont presque toujours négatives ; en outre, les résultats positifs en biologie sont plus intéressants que les négatifs. On a cherché à expliquer la tuberculisation des animaux, disant que les bacilles de Koch ne seraient que des germes presque saprophytes, venus d'un foyer tuberculeux quelconque, ou même de l'extérieur, sans aucune lésion primaire, gagnant les ganglions affectés par la voie lymphatique ou sanguine. Cette explication, donnée par Cellen et Rabinowitsch, est partagée par presque tous les auteurs français. Elle est très séduisante, étant étayée par des recherches sérieusement faites sur le « latentisme » bactérien par des auteurs comme Weichselbaum, Bartel, Kälble, Macfadyen et Harbitz. Voilà, en résumé, les recherches de Weichselbaum et Bartel : ces auteurs ont fait une série d'inoculations avec des ganglions

broyés, provenant de cas d'autopsie d'enfants morts à la suite d'une scarlatine ou d'une diphtérie, ou bien rachitiques. Ces ganglions ne présentaient aucune lésion de tuberculose, et, en même temps, le cadavre examiné scrupuleusement ne présentait aucune lésion bacillaire dans aucun des organes. Le ganglion était coupé en deux, une partie servant pour l'examen histologique et une autre était inoculée aux cobayes. Dans 8 cas, on a réussi à tuberculiser les cobayes et à faire croître sur des milieux le bacille de Koch de type humain. L'auteur ne dit pas combien de cas ont été examinés, mais on peut juger cette fréquence, d'après d'autres recherches faites dans le même sens par Kälble, Allan Macfadyen et Bartel, qui donnent un pourcentage assez élevé : Kälble obtient des résultats positifs 2 fois sur 23 cas. On pourrait remarquer que le pourcentage est beaucoup au-dessous de celui des inoculations positives, avec du matériel lymphogranulomateux, chez les animaux d'expérience, mais toutefois ces résultats compromettent la valeur des inoculations positives dans la lymphogranulomatoze.

Lichtenstein, Fraenkel, Weinberg, Vasiliu T., répondent tout d'abord à cette objection par le grand nombre de résultats positifs dans leurs recherches, et puis par le fait qu'on a trouvé des bacilles de Koch dans les ganglions rétropéritonéaux profonds, fait qu'on ne peut expliquer par une pénétration de l'extérieur. Quant à l'hypothèse de la migration des bacilles de Koch dans les ganglions lymphogranulomateux, Hellmann objecte que la sclérose des ganglions et leur hyperplasie lymphogranulomateuse s'opposeraient par elles-mêmes à la pénétration des bacilles venant par le courant lymphatique, à cause de la compression des voies lymphatiques intraganglionnaires, dans les hypertrophies lymphogranulomateuses.

Je me permettrai d'ajouter qu'on ne peut pas croire à cette latence bacillaire. Ce fait aurait été remarqué à l'occasion des recherches diagnostiques faites pour la tuberculose, si souvent employées, et les résultats positifs abusifs et trompeurs auraient enlevé toute valeur aux inoculations faites dans ce but. Au contraire, cette méthode s'est montrée très bonne pour le diagnostic de la tuberculose, et il n'a pas été signalé de cas où les inoculations positives auraient pu être attribuées à une telle « latence » bactérienne. Les résultats positifs obtenus avec des organes d'autres maladies : leucémies, lymphomes aleucémiques, tumeurs, sont si peu nombreux à côté des résultats positifs obtenus dans la lymphogranulomatoze que l'objection perd de sa valeur. Les résultats de Weichselbaum et des autres auteurs déjà cités pourraient être expliqués par une contamination de laboratoire et de salle d'autopsie, ou même par une pénétration agénique, chez des enfants affaiblis, dans les salles d'hôpitaux, ainsi qu'on l'a rencontrée autrefois dans les

grandes villes (Vienne, Paris, etc.). On pourrait bien supposer que chez les adultes lymphogranulomateux, qui présentent un foyer de tuberculose quelque part dans l'organisme, c'est une pénétration du bacille dans le sang et dans les ganglions lymphogranulomateux qui, par inoculation, aurait produit la tuberculisation. Mais cette objection tombe dans les recherches citées, parce que, là, on a pris toutes les précautions pour éviter cette occurrence.

2° On n'a pas pu reproduire la vraie lymphogranulomatose par des bacilles de Koch, un des postulats exigés pour toute infection. L'argument de l'insuccès de la reproduction, chez des animaux d'expérience, des lésions lymphogranulomateuses n'est pas très puissant, parce que la maladie appartient à l'homme en propre. Les lésions anatomo-pathologiques sont déterminées par les possibilités de chaque organisme. Hellmann, Weinberg et Naeslund montrent avoir obtenu la reproduction du tissu lymphogranulomateux par des cultures de bacille de Koch, mais le fait a été contesté par Lubarsch et d'autres, qui ne considèrent pas le tissu obtenu comme de la vraie lymphogranulomatose.

Un autre argument pour l'étiologie bacillaire, et qui fut le premier en date, invoqué et suggéré par Sternberg, c'est la fréquence de l'association entre les deux sortes de lésions. Sabrazès trouve, dans son milieu, cette association assez rare, les lésions étant tout à fait distinctes. Mais en examinant différentes publications, on constate que l'association est très fréquente, surtout si on range, dans ce groupe, les cas où les foyers tuberculeux ont été trouvés seulement microscopiquement, comme par exemple dans un cas publié par Boidin et d'autres. Mais l'association, en elle-même, n'est pas une preuve pour l'unité étiologique. Des travaux expérimentaux que nous avons analysés plus haut, on pourrait, timidement, faire seulement des hypothèses sur la manière dont le bacille de Koch pourrait produire la lymphogranulomatose. L'hypothèse de Sternberg et de Paltauf, de l'atténuation de la virulence, a été combattue par des auteurs comme Naegeli et d'autres, pour le motif qu'on ne peut admettre qu'un bacille d'une virulence plus faible produise des formes graves, évolutives, mortelles, plus sévères que les affections bacillaires ; mais la gravité clinique n'est pas la même chose que ce qu'on appelle virulence bactérienne. La virulence peut être interprétée comme manière d'action acuité, dans la production des lésions inflammatoires, et pas seulement toxicité. La mort ne provient pas toujours par la toxicité : des lésions compressives sont bien des fois la cause de la mort. Dans la lymphogranulomatose, la mort coïncide avec une hyperplasie envahissante, sans hyperémie ni exsudation, la réaction devenant fibreuse. L'hyperplasie conjonctive est dominante. On est surpris que, dans les nodules blancs jaunâtres de la rate dans la



lymphogranulomatose, on voit un tissu conjonctif, scléreux, et pas de foyers cellulaires, comme on s'y attendrait. La gravité clinique est très variable dans les diverses formes de l'infection bacillaire, car elle est étroitement liée, en première ligne, aux nombres des bacilles. On peut aussi admettre une modification des caractères dits « fonctionnels » et « morphologiques » du virus tuberculeux. Sur des milieux, il croît difficilement ou même pas du tout. Il devient Gram positif et perd la colorabilité acido-résistante ; peut-être devient-il élément filtrable. Il est si difficile de donner une opinion sur ce qu'est cette modification vers la filtrabilité, et combien ce fait nouveau a modifié les connaissances sur la biologie bactérienne. On peut supposer une modification intime du corps bacillaire avec des effets différents sur l'organisme infecté. On peut, d'autre part, envisager le mode de réaction de l'organisme, son allergie, son immunité. Toutes les modifications du bacille peuvent être seulement provisoires, ou définitives et transmissibles, caractères de race, et peut-être cette race perd-elle le caractère de croître sur les milieux habituels connus. C'est une hypothèse qu'on a déjà faite dans notre ignorance de bien des choses. L'hypothèse du nombre petit des germes, aussi, n'a pas trouvé une confirmation unanime comme celle de l'atténuation.

Les résultats positifs des inoculations du matériel pur lymphogranulomateux auraient apporté la solution définitive s'il n'y avait le côté faible de la méthode : c'est-à-dire la difficulté d'éliminer la possibilité d'infection par la tuberculose associée, ou par les bacilles venus d'ailleurs, dans le matériel inoculé. D'autres méthodes doivent donc être trouvées, et les expériences par le virus tuberculeux filtrable pourront peut-être mieux servir la cause. Les expériences faites dans ce sens sont assez encourageantes et donnent au moins des indications. Dans l'état actuel des choses, on n'a pas assez de preuves irréfutables pour affirmer que le bacille de Koch est l'agent pathogène de la lymphogranulomatose, mais on ne peut pas non plus éliminer le rôle qu'il joue dans la genèse de la lymphogranulomatose.

Parmi les premiers partisans du virus tuberculeux, Paltauf, un des patrons de la maladie, croyait moins plus tard dans le rôle du virus tuberculeux. De même, von Baumgarten qui, en 1918, avait modifié ses idées, croyait qu'il doit y avoir un autre type de bacille de Koch (cité d'après Askanazy).

Fraenkel (E.), dans son article du *Traité d'Histologie pathologique*, dirigé par Henke-Lubarsch, dit que « la question de l'étiologie n'est pas élucidée », de même que Sternberg, dans son article de 1925. Ce dernier continue toutefois à croire à une relation entre la lymphogranulomatose et la tuberculose (communication personnelle). M. Wohlwil (de Hambourg)



pense aussi qu'il y a une relation, quoique pas « si simple » que ne le croyait son maître E. Fraenkel. M. Rössle (de Berlin) ne peut donner une opinion ferme, ainsi que M. Aschoff (de Freiburg), E. Kauffmann (de Göttingen), M. Mac Callum (de Baltimore), M. Cagnetto (de Padova); ses inoculations sont négatives (communication personnelle). M. Lubarsch (de Berlin) et Henke (de Breslau) sont convaincus qu'il n'y a aucun rapport entre la tuberculose et la lymphogranulomatose, ainsi que E. Kaufmann (de Göttingen), M. Ghon (de Prague), M. Maisin (de Louvain). Moins tranchants envers l'étiologie bacillaire sont Askanazy (de Genève) et E. Kauffmann (de Göttingen).

Un autre groupe de recherches expérimentales, en vue de l'étiologie, consiste dans l'emploi de la méthode des cultures faites avec le sang des malades ou des organes atteints de lymphogranulomatose, sur différents milieux de culture, en vue de la recherche d'autres bactéries que le bacille de la tuberculose.

Dans l'année 1913, de Negri et Mieremet ont obtenu, à partir de ganglions lymphogranulomateux, dans deux cas, un bacille qu'ils identifiaient comme un *corynebacterium*, l'estimant identique au bacille de Fraenkel-Much. Dans la même année, Bunting et Yates, en Amérique, communiquaient qu'ils avaient obtenu des cultures pures, dans 7 cas de lymphogranulomatose, d'une bactérie diphtéroïde, qu'eux aussi plaçaient parmi les *corynebacteriums*, et qu'ils nommaient *Bacillus Hodgkini*. Bunting et Rosenov (1913), obtiennent le même résultat dans un grand nombre de cas de lymphogranulomatose. Verploegh, Kehrner et Hoogenhuize cultivent le même *corynebacterium*. Moore (1926), croit obtenir un sérum chez le cheval avec une bactérie semblable, contre la lymphogranulomatose. Aucun de ces auteurs ne put reproduire chez l'animal des lésions similaires à celles de la lymphogranulomatose, et Bunting et Yates, en 1915, affirment seulement qu'ils ont obtenu chez les macaques une tuméfaction ganglionnaire. Steele (1914), cultive aussi une bactérie ressemblant à celle des auteurs américains, et de Mieremet et Negri, en ensemençant des organes d'un cas de leucémie aiguë, et Bettencourt (1915), obtiennent un résultat pareil. Bunting et Yates, eux-mêmes, cultivent le même microorganisme dans des cas de leucémies chroniques.

Harris et Yade, et plus tard Eberson, croient démontrer que les diphtéroïdes, trouvés par les auteurs sus-cités, sont des saprophytes.

Entre 60 souches examinées, ce dernier auteur n'en trouve aucune qui soit acido-résistante. La valeur étiologique du *corynebacterium* des auteurs américains est contestée et, étant donnée la possibilité de pouvoir cultiver un pareil germe (Jenesey et Billing) dans des organismes sains ou atteints d'autres affections, ou peut-être d'accidents de manipulations bactériologiques, la question de l'étiologie est restée ouverte.

Grümbach (de Zürich), en 1925, réussit à cultiver, en ensemençant le sang d'un malade atteint de lymphogranulomatose pendant la période fébrile, une bactérie qu'il identifie par des recherches très soignées, comme un *corynebacterium*, très proche, comme biologie, du bacille de la diphtérie, et présentant une granulation après l'action de l'antiformine. L'auteur a essayé de produire, chez les animaux, des lésions ressemblant à la lymphogranulomatose, mais sans obtenir autre chose qu'une tuméfaction des ganglions. Le bacille a été envoyé en Amérique, à M. Fox, de Philadelphie, qui l'a inoculé à des singes (macaques), et constaté un épaississement des septa pulmonaires et rien de plus. L'auteur a observé la même chose chez les cobayes inoculés avec la même bactérie, trouvant, à côté d'une tuméfaction ganglionnaire, de grandes cellules, ressemblant, de loin, aux cellules de Sternberg. L'auteur a pu cultiver, dans 7 cas de lymphogranulomatose fébrile, la bactérie; ainsi il pourrait penser à son rôle pathogène. Askanazy (de Genève), dans l'Institut duquel fut fait une partie de ce travail expérimental, ne peut pas croire que le germe soit l'agent pathogène, malgré le nombre de cas où furent obtenues des cultures; il estime que les lésions histologiques produites chez les animaux ne sont pas de la lymphogranulomatose.

Kofoid, Boyers, Lambright et Swezi ont observé quelques cas de lymphogranulomatose survenus au cours de la dysenterie amibienne. Ces auteurs pensent à l'origine amibienne. Lambright aurait trouvé des cellules qui ressemblaient aux amibes dysentériques. Une amélioration rapide, obtenue par le traitement à l'émétine, faisait aussi penser aux auteurs cités, d'après Babaianz, à cette étiologie. Celui-ci, qui a fait lui-même ce contrôle, ne confirme pas du tout cette assertion.

Dans le même sens sont orientés les travaux de Lacoste, Ayrosa avec San Persa et Clovis Corea, et N. Busni, qui trouvent dans le sang et dans les ganglions un bacille diphtéroïde.

Kuczynski et Hauck ont trouvé, dans les cellules de Sternberg, des formations filiformes, qu'ils prennent pour des filaments mycéliens, du groupe des actinomycoses. Les cellules dans lesquelles pénétraient ces filaments seraient des cellules à virus (Viruszellen). Les recherches de contrôle faites par Kawatsura Shupi, dans le laboratoire de Sternberg, n'ont pas pu confirmer ces données.

Après avoir passé en revue presque tous les travaux expérimentaux sur ce sujet, on doit se demander de nouveau si, de ces travaux, on peut conclure qu'il s'agit d'une vraie entité morbide, avec une étiologie unique et une pathologie certaine, ou seulement d'un syndrome clinique très varié, caractérisé par quelques symptômes, et surtout par un tableau histologique typique. Les symptômes cliniques sont établis d'après l'his-

tologie qui donnait la signature, mais le tableau histologique est assez varié, et bien des fois il s'agit aussi de l'appréciation personnelle de l'histologiste. C'est pour cela qu'on a décrit bien des formes qu'on range dans la « lymphogranulomatose », mais qu'on appelle des « cas atypiques » de lymphogranulomatose, en se basant soit sur les symptômes anatomo-cliniques, soit sur un tableau histologique quelque peu ressemblant, sans les cellules grandes typiques, mais avec seulement une prolifération lymphocytaire ou plasmacellulaire. Le tableau histologique tracé par Sternberg et Paltauf, au commencement même, est resté définitivement admis par tous. Dernièrement, Abrissokoff, comme Sternberg, lui-même, ont pris la parole pour se lever contre l'abus qu'on fait quelquefois dans le diagnostic des formes atypiques. Dans la littérature, on rencontre beaucoup de publications intitulées « lymphogranulomatoses atypiques ». Khanolkar, Reinstorf, Freifeld, ont décrit des cas où l'histologie est très éloignée de celle de la lymphogranulomatose et où, quand même, on a fait le diagnostic de lymphogranulomatose, *par exclusion*. Pour la recherche expérimentale, dans le but de l'étiologie, il faut se servir seulement des cas typiques pour ne pas courir le risque de se tromper.

**LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL HISTOLOGIQUE.** — En liaison avec l'interprétation histologique de la lymphogranulomatose et les formes atypiques, il faut envisager les rapports de la lymphogranulomatose avec le mycosis fongöïde, la réticulose et la lymphogranulomatose inguinale, ou maladie de Nicolas-Favre.

L'adénite inguinale appelée lymphogranulomatose inguinale, est une maladie à tous les points de vue différente de la lymphogranulomatose proprement dite, et le terme de lymphogranulomatose est mal choisi; on devrait renoncer à lui pour ne plus faire confusion, d'autant plus que la lymphogranulomatose elle-même atteint souvent la région ganglionnaire de l'aîne. Favre, Sabrazès, etc., affirment l'existence de grandes cellules, qui seraient très semblables aux cellules de Sternberg; mais cette apparition doit être très rare, du moment que les autres histologistes n'en font pas mention. L'hyperplasie lymphocytaire et histiocytaire avec l'abondance de plasmocytes, et la présence surtout des foyers composés de polynucléaires, de vrais abcès, sont les caractères distinctifs qui donnent le diagnostic microscopique; les macrophages complètent aussi le tableau; la présence de grandes bandes de tissu conjonctif scléreux est la règle. Le diagnostic histologique n'est pas très net pour cette maladie.

Le nom de « réticulose » ou « réticulo-endothéliose » est de date récente. Après l'étude de l'ensemble cellulaire, appelé par Aschoff *système réticulo-endothélial*, on a découvert que les cellules qui le composent jouent un rôle plus grand. A cette occasion, je voudrais dire que la déno-

mination de tissu ou système « réticulo-histiocytaire » serait de beaucoup meilleure que l'autre, plus souvent employée. Les cellules endothéliales, proprement dites, sont des cellules qui remplissent le moins les fonctions communes, propres à ce système cellulaire dont on parle. Les cellules endothéliales sont des cellules définitivement spécialisées de la paroi « vasculaire », et n'ont pas la propriété commune de « fixer » les matières étrangères (*Aufspeicherung* des auteurs allemands), pigments lipoides et granulations fines, des colorants (indigo-carmin ou autres) qui constitue la qualité fonctionnelle fondamentale des cellules de ce système. La connaissance de ces cellules, grâce aux travaux de Marchand, Maximow, Aschoff, Kiyono, Goldmann, Downey, Weidenreich, Tschatschin, Ferrata, Cowdry, Cushingham, Sabrazès, Jolly, Möllendorf, a fait comprendre mieux les affections généralisées des organes hématopoïétiques, et préciser quelques points obscurs dans l'histogénèse des maladies dites « du système hématopoïétique », parmi lesquelles le groupe des leucémies et les aleucémies. Les cellules réticulaires, qui forment le stroma des ganglions lymphatiques, de la rate et de la moelle osseuse, sont les mieux, étudiées, morphologiquement et physiologiquement, en partie; les cellules de Kupffer sont des cellules endothéliales tout à fait spéciales, gardant le caractère fondamental de « fixer » les granulations fines; elles sont différentes des cellules endothéliales des autres vaisseaux. Mais, à côté de ces cellules réticulaires, il y a une quantité de cellules libres (*Wanderzellen*); qui sont les histiocytes, qui ont un potentiel beaucoup plus grand et qui, dérivant des cellules du mésenchyme embryonnaire, peuvent devenir, ou des cellules sanguines, ou des cellules réticulaires (les hémohistioblastes de Ferrata). C'est pour cela que le nom de « système réticulo-histiocytaire » exprime mieux l'ensemble histofonctionnel des cellules. La prolifération des éléments parenchymateux dans les organes tels que la rate, ganglions, moelle, tissu conjonctif, a lieu dans les affections leucémiques ou aleucémiques; la prolifération des cellules réticulaires produit des affections un peu semblables quelquefois aux états leucémiques, mais différentes comme histologie et histogénèse, et comme allure clinique. Ferrata, Hirschfeld, Schultz, Werbter et Puhl, Krahn, Letterer, Goldschmidt et Isaac, Tschistowitsch et Bykowa, Akiba Ewald, ont décrit des affections de l'appareil réticulo-endothélial, caractérisées par une prolifération intense, produisant une tuméfaction généralisée des ganglions, de la rate et du foie, et très semblable aux états leucémiques, mais où l'examen histologique n'a pu déceler de formes hémoblastiques d'aucun degré. On a appelé ces affections *réticuloses* ou *réticulo-endothélioses*. Ces affections se traduisent quelquefois par l'apparition, dans le sang des éléments réticulaires ou même endothéliaux. Goldschmidt et Isaac, Kaznelson en font un pendant des leucémies. Quelquefois on ne trouve pas de cellules dans le sang, mais seulement dans les

organes hématopoïétiques ; ce sont les « réticuloses aleucémiques » (Letterer, Tschistowitsch et Bykowa). Le plus souvent, ce sont des états infectieux à marche lente ou subaiguë qui produisent ces hyperplasies réticulaires. Les infections chroniques produisent des granulomes : la lymphogranulomatose, le mycosis fongoïde, le granulome tuberculeux et syphilitique. Il y a des réticuloses à base infectieuse, qui peuvent être confondues avec la lymphogranulomatose, laquelle est une réticulose particulière. Quelques-unes des formes décrites comme lymphogranulomatoses atypiques sont des réticuloses, ou réticulo-histiocytoses : le caractère distinctif, c'est la cellule de Sternberg. Le diagnostic est très difficile et même impossible si on se contente de parler de lymphogranulomatoses atypiques.

Le diagnostic histologique se fait facilement avec la tuberculose quand celle-ci est typique, nodulaire, mais plus difficilement quand il s'agit de formes prolifératives, surtout plasmacellulaires, comme il arrive souvent, et qui n'ont pas le caractère précis du nodule tuberculeux.

Le diagnostic histologique doit se faire avec le « mycosis fongoïde ». Cette maladie est-elle une entité nosographique ? Presque tous les auteurs sont d'accord à la considérer comme telle, mais d'autres (parmi lesquels Ziegler), la considèrent comme une forme cutanée de la lymphogranulomatose, se basant non seulement sur la ressemblance clinique, mais surtout aussi sur l'extrême ressemblance histologique. On note une quantité moins forte de cellules de Sternberg dans le mycosis que dans les formes typiques de lymphogranulomatose. De même, le manque d'hyperplasie conjonctive et de nécrose dans le mycosis établit une nuance de séparation entre les deux affections. Le tableau histologique, dans le mycosis, n'est pas très probant au commencement de la maladie, et beaucoup d'auteurs sont sceptiques quant à la valeur diagnostique de l'examen histologique. Pour pouvoir exclure le mycosis au début de la maladie, il ne suffit pas de faire l'examen histologique des lésions cutanées, même si la biopsie a été profonde, mais il faut examiner aussi les ganglions régionaux. Le diagnostic de mycosis, enfin, ne doit pas se faire seulement par l'étude histologique, mais aussi par les caractères cliniques. Tant que l'étiologie du mycosis ne sera pas élucidée, on doit le considérer comme une entité distincte de la lymphogranulomatose, malgré les ressemblances histologiques, mais tenant compte que l'organisme a des moyens de réaction limités.

CONCLUSION. — De tout ce qu'on a dit sur les recherches expérimentales entreprises sur ce sujet, on doit retenir les quelques faits suivants :

1° La tuberculose est souvent mêlée à la lymphogranulomatose, visiblement ou bien des fois si intimement qu'à peine on la découvre à l'examen

microscopique, qui, d'ailleurs, ne peut se faire jamais d'une manière complète.

2° La tuberculisation *des animaux sensibles à la tuberculose* s'obtient dans un nombre assez grand de cas de lymphogranulomatose, associés ou non à une tuberculose évidente. D'autre part, bien des cas de lymphogranulomatose associés avec une tuberculose évidente, ne produisent pas chez les animaux (cobayes et lapins) une tuberculisation de morphologie habituelle; on y peut cependant quelquefois cultiver le virus tuberculeux. D'autre part, il y a eu des cas où les cultures de ces lésions ont été négatives pour le bacille de Koch et où, par des réinoculations, on a obtenu la tuberculisation des animaux.

3° Avec le matériel lymphogranulomateux, surtout celui associé à la tuberculose, on a produit un tissu très ressemblant à celui de la lymphogranulomatose.

4° Les filtrats de virus tuberculeux ont donné quelquefois des lésions assez semblables à celles de la lymphogranulomatose; très rarement, les cultures du bacille ont donné le même résultat.

5° Les recherches qui ont abouti à cultiver d'autres bactéries, soit dans le sang, soit dans les organes de la lymphogranulomatose, n'ont pu convaincre personne de leur rôle actif dans la production de la maladie.

6° L'auteur du rapport croit que l'étiologie de la lymphogranulomatose n'est pas établie, mais qu'il n'a pas le droit de considérer éliminés les rapports, quels qu'ils soient, entre le virus tuberculeux et la lymphogranulomatose.



## DEUXIÈME RAPPORT

**CARACTÈRES GÉNÉRAUX DU GRANULOME MALIN,  
TIRÉS DE SON ÉTUDE ANATOMO-CLINIQUE**

par

**M. FAVRE et P. CROIZAT** (de Lyon).

Le granulome malin a suscité partout, en ces dernières années, un vif mouvement d'attention. Cette affection redoutable offre à résoudre une série de problèmes du plus haut intérêt. Si, dans ses grandes lignes, l'aspect clinique et l'évolution du granulome malin paraissent bien fixés, il n'en est pas de même de l'histogénèse et de la signification des lésions complexes et curieusement combinées qu'il suscite dans les tissus conjonctifs, et dont l'exacte connaissance importerait tant à la solution du problème de sa nature.

Sur ce point, des discussions se sont poursuivies jusqu'ici sans que des faits indiscutables aient permis de décider entre les opinions en présence.

Ce granulome malin est-il une néoplasie ? est-il de nature inflammatoire et quelle est sa cause ?

Est-il d'ailleurs une maladie bien définie qui, sous quelques variations de surface, reste toujours identique à elle-même ?

L'affection que, pour les raisons les meilleures, Paltauf et Sternberg ont isolée du groupe confus des adénies, doit-elle être au contraire démembrée à son tour ? Il y a-t-il plusieurs variétés de granulomatose maligne, sinon plusieurs affections complètement distinctes, que nous confondons encore sous le même vocable ?

Telles sont, sans prétendre les énumérer toutes, les questions actuelles que pose au clinicien, à l'anatomo-pathologiste, au biologiste, l'étude du granulome malin. Leur solution présente un intérêt qui dépasse le sujet même, et que nous croyons d'une très haute portée générale.

Nous employons le terme de granulome malin de préférence à celui de lymphogranulomatose maligne, qui paraîtrait comporter la signification d'une localisation exclusive de l'affection à l'appareil lymphatique. En réalité, le granulome malin n'est pas seulement une maladie de l'appareil lymphatique, mais plus largement du tissu mésenchymateux.



La part qui nous est assignée dans la rédaction de ce rapport est nettement définie. Nous devons, en nous appuyant sur la clinique et l'anatomie pathologique, tenter de fixer les caractères du granulome malin et de déterminer la place qu'il convient de lui assigner. Le sujet est très vaste. Dans l'énorme masse de documents, nous avons dû faire une sélection que les étroites limites qui nous étaient fixées rendaient nécessaire. Les faits bien connus et qui ne suscitent aucune discussion ne seront pas rappelés ou ne seront, à l'occasion, que brièvement mentionnés. En revanche, nous nous attacherons à ceux de ces faits qui ont une portée générale et qui doivent intervenir dans la discussion des problèmes que le sujet soulève.

Nous chercherons à dégager, des travaux d'autrui et de notre propre expérience, les conclusions qui paraissent aujourd'hui les mieux assurées.

### I. — ÉTUDE ANATOMIQUE DU GRANULOME MALIN

Il nous a paru que, pour bien connaître les caractères des lésions du granulome, la meilleure méthode était de les réduire, tout d'abord, à leurs éléments constitutants, d'étudier le rôle de chacun de ces éléments, puis de montrer comment ils s'agencent, et de reconstruire enfin la lésion granulomateuse après l'avoir décomposée.

#### ÉTUDE ANALYTIQUE DU GRANULOME

Les éléments qui entrent dans la constitution des lésions granulomateuses sont, on le sait, très nombreux; il en est, tels que les cellules géantes, les cellules épithélioïdes, que nous ne saurions y admettre; nous en donnerons les raisons. Nous étudierons successivement :

- les lymphocytes,
- les cellules plasmatiques,
- les cellules éosinophiles,
- les cellules basophiles,
- les leucocytes polynucléaires,
- les myélocytes et les globules rouges à noyaux,
- les cellules conjonctives,
- les cellules de Sternberg,
- les cellules épithélioïdes et les cellules géantes,
- la trame conjonctive.

LYMPHOCYTES. — On dit de ces cellules qu'elles se multiplient au premier stade du granulome dans les ganglions qui tendent à prendre un

aspect uniforme. Après cette courte phase initiale de multiplication, les lymphocytes iraient ensuite en disparaissant peu à peu. La lymphopénie sanguine en serait une conséquence indirecte (Hirschfeld). En réalité, nous n'avons jamais vu les lymphocytes disparaître complètement; on les retrouve, à toutes les périodes du granulome, sous forme d'îlots, d'amas plus ou moins étendus auxquels Ziegler attribue la signification de productions inflammatoires et non de formations hyperplasiques.

**CELLULES PLASMATiques.** — On les rencontre, dès les premiers stades du granulome, à l'état d'éléments isolés. Elles peuvent se montrer, plus tard, très abondantes, et former des infiltrats denses. Leur proportion présente souvent des variations étendues et rapides (Guggenheim). Il faut distinguer à ces cellules des variétés. Les unes sont des plasmazellen communes, parfois volumineuses, pourvues de plusieurs noyaux (Vasiliu), et telles qu'on les observe dans d'autres inflammations. Une variété tout particulièrement intéressante est celle des plasmazellen à corps oxyphiles, dont le protoplasma se charge de granulations éosinophiles ou de la substance oxyphile des corps de Russell que nous avons vue, dans ces cellules, apparaître en grosses boules, en cristaux, en précipités grenus.

Les plasmazellen éosinophiles sont, de taille, très irrégulières, il en est de très petites, leur noyau n'est pas toujours unique, il est souvent bi, plus rarement trilobé (Dubreuil et Favre). Les granulations sont parfois inégales et forment alors des blocs irréguliers, de véritables flaques.

Les cellules plasmatiques basophiles, plasmamastzellen, sont rares dans le granulome malin.

**CELLULES ÉOSINOPHILES.** — Elles ont depuis longtemps attiré l'attention. Elles se montrent souvent très abondantes, disséminées ou groupées. Cette éosinophilie locale peut être massive; elle est plus constante que l'éosinophilie sanguine, leurs variations sont en tout cas indépendantes. L'importance de l'éosinophilie, tant tissulaire que sanguine, est telle que l'un de nous (M. Favre) l'a retenue expressément dans le nom qu'il a proposé de donner à la maladie de Sternberg, celui d'« adénie éosinophilique prurigène ».

L'analyse montre la pluralité des cellules éosinophiles; l'élément le plus fréquent est une cellule des dimensions d'un leucocyte polynucléaire, le plus ordinairement bi-nucléée. D'autres cellules n'ont qu'un noyau (Pappenheim, Ziegler, Favre). De ces dernières, les unes ont les dimensions d'une cellule plasmatique ordinaire, d'autres, très petites, sont rameuses; leurs prolongements, bourrés de grains, peuvent présenter le phénomène de la clasmotose (Curtis). Les cellules plus volumineuses à un noyau, et la plupart des cellules bi-nucléées, ont des noyaux dont la

chromatine est disposée en damier, en rayons de roue ; elles présentent les caractères des cellules plasmatiques éosinophiles étudiées et figurées par Dubreuilh et Favre. Leurs granulations sont souvent inégales et forment, parfois, de petits blocs irréguliers muriformes.

**CELLULES BASOPHILES. MASTZELLEN.** — Ces cellules basophiles nous ont paru, comme à la plupart des observateurs, rares dans le granulome malin. Elles sont, le plus souvent, de petite taille, rarement très allongées et rameuses (1).

**LEUCOCYTES POLYNUCLÉAIRES.** — Comme les autres cellules, leur abondance est variable. Au premier stade, ils sont absents ou n'apparaissent qu'à l'état d'éléments isolés. Plus tard, on peut les voir très nombreux. Ils sont répartis d'une façon diffuse ou parfois groupés en amas.



FIG. 1. — Cellules éosinophiles binucléées, polynucléées et mononucléées, dont les noyaux présentent une disposition de la chromatine qui est celle des cellules plasmatiques.

On notera l'irrégularité du volume des granulations oxyphiles. Ces éléments ont les caractères des cellules plasmatiques éosinophiles décrites par Dubreuilh et Favre.

Les polynucléaires ont leur aspect bien connu ; nous en avons observé présentant, comme Carballo l'a noté, de nombreux lobes épineux à chromatine irrégulière. Pittaluga a donné le nom de pléocaryocytes à ces polynucléaires que l'on peut rencontrer dans d'autres inflammations. Nous ne pouvons nous prononcer sur la signification que leur attribue Pittaluga.

(1) Nous signalons à cette place que nous avons observé, sur des préparations au Giemsa, des cellules granuleuses particulières à noyau arrondi ou ovalaire clair, à protoplasma grossièrement rameux, rempli de granulations régulières, égales, remarquablement fines. Elles se colorent en rouge cerise et sont bien différentes des grains éosinophiles plus gros de teinte jaune d'or, et des grosses granulations violacées des mastzellen.

Notre attention a depuis longtemps été attirée sur ces éléments que nous avons observés dans d'autres inflammations conjonctives, et que nous nous bornons à signaler en ajoutant qu'ils sont rares.

**MYÉLOCYTES. GLOBULES ROUGES A NOYAUX.** — On a décrit dans les foyers granulomateux des globules rouges à noyaux (Carmona). Curtis a fait la même observation dans un cas de granulomatose splénique. On a également signalé dans ces foyers des myélocytes.

**CELLULES CONJONCTIVES.** — Leur étude est, dans le granulome malin, d'un singulier intérêt. Il importe de distinguer entre les éléments cellulaires groupés sous ce vocable, quitte à montrer ultérieurement leurs relations. De ces cellules, les unes sont fixées, cellules endothéliales, réticulaires, périthéliales. Un groupe important est celui des cellules fixes, des fibroblastes.

Plus important encore est celui des cellules non fixées auxquelles on a donné des noms variés, ceux de clasmatocytes, de cellules rhaghiocrines mobiles, de polyblastes, d'histiocytes mobiles. Nous adoptons de préférence le terme d'*hémohistioblastes*, créé par Ferrata, qui a étudié ces cellules dans le granulome malin au Congrès de Rome de 1920. Ces cellules se montrent tantôt arrondies, tantôt fusiformes ou en sangsues. Leur protoplasma abondant, homogène, légèrement basophile, a des limites distinctes. Le réticulum nucléaire relativement serré, et la chromatine assez abondante, sont disposés en éponge, suivant l'expression de Ferrata. Dans le noyau, se voient un ou plusieurs nucléoles apparents. Au chapitre de l'histogénèse, nous aurons à préciser la grande importance de ces éléments conjonctifs, et à indiquer leurs différenciations. Nous signalerons en particulier leur transformation en leucocytes polynucléaires, en cellules de Sternberg.

Une évolution moins connue est celle de certains histiocytes en éléments lipoidiques, transformation reversible d'ailleurs.

Nous avons observé des *cellules lipoidiques* dans les ganglions et la rate, mais surtout dans le poumon granulomateux, soit groupées dans le tissu conjonctif, doublant parfois en profondeur l'épithélium des néoformations cubiques, soit desquamées dans les alvéoles avec de très grands plasmodes macrophagiques. Nous avons, très fréquemment, rencontré de grands cristaux d'apparence cholestérinique parsemant les plages de ces éléments particuliers.

Hélène Freifeld, en 1930, a signalé ces éléments réticulés chargés de lipoïdes et groupés en îlots dans les nodules granulomateux (1). Il est fait mention, dans le cas II de Arzt et Randak, de cellules à vacuoles cholestériniques pseudo-xanthomateuses rencontrées dans des lésions cutanées. Zypkin en avait décrit dans la rate. D'assez grande taille, ces cellules

(1) La deuxième observation d'Hélène Freifeld a été discutée lors de sa présentation. Nous avons observé ces cellules claires chargées de lipoïdes dans des cas de granulomatose qui ne pouvaient prêter à aucune contestation.

apparaissent creusées de vacuoles. Le noyau petit, condensé, siège au centre de l'élément. Il tend à perdre son nucléole.

CELLULE DE STERNBERG. — On la tient pour l'élément caractéristique du granulome malin. On l'a appelée cellule libre (Ziegler) ; on lui a donné également le nom de cellule épithélioïde (Reed), qui ne se justifie d'aucune

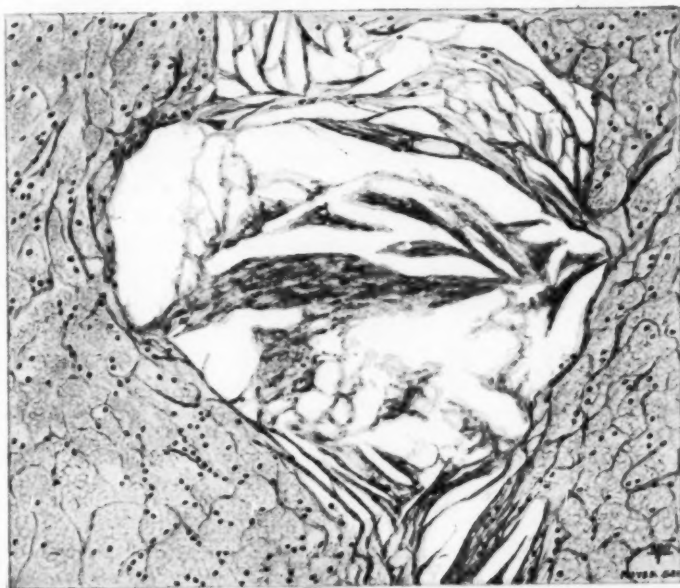


FIG. 2. — La figure montre une zone de transformation des histiocytes en cellules lipidopexiques rappelant les éléments du xanthome. Au centre de la figure, lozettes laissées par la dissolution de cristaux de cholestérine.

manière. Tous les auteurs qui ont écrit sur le granulome malin en ont donné des descriptions, et cependant on peut dire que nous la connaissons encore très incomplètement.

On ne peut y parvenir qu'en suivant les étapes de son évolution. Certains auteurs se bornent à décrire la cellule adulte, déjà volumineuse et complètement évoluée ; il semble, à les lire, qu'elle soit, d'emblée, constituée à l'état d'élément de grande taille, d'aspect caractéristique. Il faut,

bien au contraire, savoir la reconnaître dans des cellules bien moins volumineuses qui représentent des formes jeunes et des stades intermédiaires, insuffisamment connus.

Il est facile d'observer ces types de transition, et de voir certains éléments cellulaires de petite taille présentant tous les caractères des hémohistioblastes, se muer en petits éléments de Sternberg, grossir peu à peu et prendre enfin un aspect typique. Tous les intermédiaires existent entre la cellule de Sternberg en miniature et les gros éléments à noyau unique, ou les volumineux symplastes à larges aires protoplasmiques semées de noyaux distincts.

Au premier stade de son évolution, la cellule de Sternberg est représentée par un élément dont les caractères sont déjà très nets ; c'est une cellule ronde ou oblongue, dont le protoplasma se colore en bleu par le Giemsa, et auquel l'hématéine-éosine donne une teinte lilacée. Les différenciations les plus significatives portent sur le noyau, le plus souvent arrondi ou réniforme ; sa membrane nucléaire apparaît très distincte : il est pourvu d'un réticulum bien visible sur lequel se disposent des grains ou des blocs irréguliers de chromatine. Ce qui est surtout caractéristique dans le noyau, c'est le développement d'un ou de plusieurs nucléoles qui deviennent très apparents. Tantôt ronds, tantôt en forme de larmes, de cylindres trapus, ces nucléoles se teignent en bleu par le Giemsa, en rouge violacé par l'hématéine-éosine. Telle est la jeune cellule de Sternberg ; on la reconnaît facilement au sein de l'infiltrat cellulaire composite.

Que devient cette cellule ?

Elle grossit, l'aire protoplasmique se développe. Le noyau, tout en augmentant de volume, peut rester parfaitement rond : les formations de chromatine et le nucléole tendent seulement à devenir plus apparents ; ces éléments arrondis, à noyau unique, peuvent atteindre les dimensions de 25  $\mu$ .

Le plus souvent cependant, le noyau se chiffonne, présente des dépressions, des plicatures profondes.

Sur un grand nombre d'éléments cellulaires, on voit également des figures de division directe d'une parfaite netteté. La cellule de Sternberg, par des transitions successives, prend enfin les aspects qu'on lui a depuis longtemps décrits. C'est un élément volumineux de forme variée, arrondi, ovalaire, d'autres fois anguleux, polygonal, allongé par pression des éléments voisins (Introzzi).

Son noyau, tout en restant unique, peut devenir vraiment monstrueux ; les aspects qu'il revêt défient alors toute description. Parfois disposé en demi-anneau, en fer à cheval, il est plus souvent encore redupliqué, bourgeonnant, contourné sur lui-même ; il affecte parfois la forme d'un

ruban, d'un reptile enroulé, d'autres fois celle d'une large masse amœbiforme irrégulière, semée de très nombreux nucléoles.

Au rebours, le noyau peut se diviser, et l'aire protoplasmique, parfois

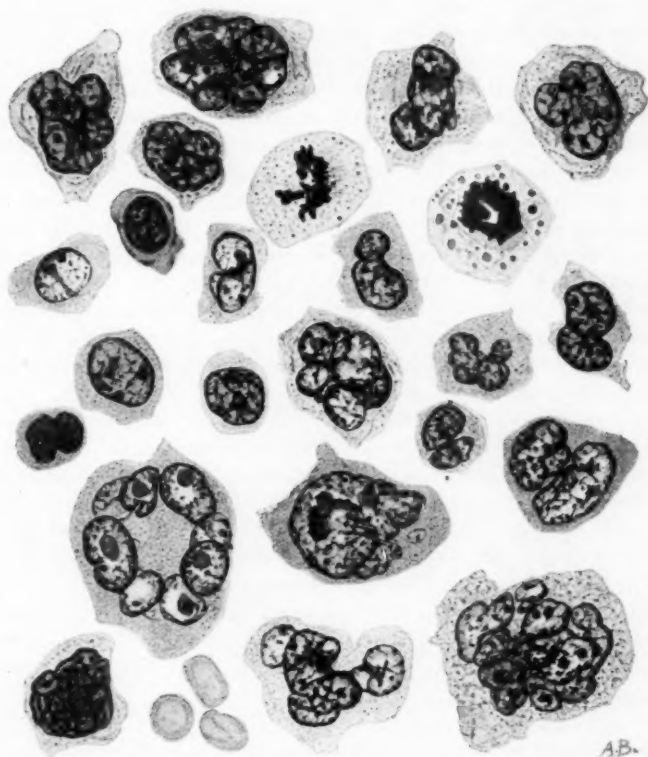


FIG. 3. — Cellules de Sternberg à diverses périodes de leur évolution.

La figure montre tous les intermédiaires entre de petits éléments à noyaux spongieux, à nucléoles très apparents et la cellule de Sternberg complètement développée. On voit également une cellule à karyokinèse anormale et une forme en dégénérescence pycnotique, avec expulsion des nucléoles.

très large, contient alors plusieurs noyaux à membrane protoplasmique nette, à réticulum très apparent, à nucléoles volumineux. Elle est devenue un symplaste de petites cellules de Sternberg.



Les deux types peuvent coexister, et nous avons vu des noyaux libres au voisinage de volumineuses masses nucléaires.

Si l'on trouve de nombreuses et bonnes descriptions des aspects que l'on peut appeler extérieurs de la cellule de Sternberg, on doit constater qu'on s'est moins préoccupé d'en poursuivre l'étude analytique, qui ne peut être menée à bien que sur des pièces de biopsie parfaitement fixées et traitées par les méthodes les plus précises de la cytologie.

Le protoplasma des cellules de Sternberg, lorsqu'il est largement développé, présente à l'ordinaire un aspect spumeux, aréolaire ; Curtis le dit réticulé. Par la coloration de Giemsa, suivie de très bonnes différenciations, on constate, dans ce protoplasma, des formations figurées plus ou moins distinctes ; ce sont des grains, des bâtonnets, des filaments isolés plus ou moins confondus, teints en violet ou en bleu violet. On doit les interpréter comme des formations mitochondriales que le Giemsa révèle indiscutablement, mais d'une manière imparfaite. Par cette coloration, toutes les cellules de Sternberg apparaissent granuleuses, filamenteuses. Il semble bien que ce soit à de telles formations, entrevues par Kuczinski et Hauck, en 1925, que ces auteurs aient attribué la signification de parasites mycéliens du groupe des actinomycètes.

Dans l'aire protoplasmique, on observe, sur un très grand nombre de cellules, une zone particulière assez nettement limitée, bien accusée par ses affinités colorantes. Dans cette zone, le protoplasma acidophile apparaît réfringent, homogène, sans formations réticulaires ou granuleuses. Nous attribuons avec P. Masson, à cette formation, la signification d'une centrosphère. Les différences de réactions révélées par le Giemsa donnent la solution des discussions qui se sont élevées sur la basophile ou l'acidophilie des cellules de Sternberg. Si la plus grande partie de l'aire protoplasmique, et particulièrement sa bordure, se teignent plus ou moins vivement par les colorants basiques, il existe, dans le protoplasma, des zones acidophiles.

**CHONDRIOME DES CELLULES DE STERNBERG.** — Il a été étudié par nous, sur des pièces de biopsie, par la méthode de Regaud (fixation par le bichromate-formol, post-chromisation prolongée, coloration par l'hématoxyline ferrique).

Nous avons figuré certains types de ce chondriome qui, dans les cellules jeunes, de petite taille, se montre très riche ; il apparaît formé de bâtonnets souvent allongés, flexueux, qui prennent place contre le noyau. On voit également, à côté des chondriocontes, des grains mitochondriaux. Dans les cellules adultes, le chondriome apparaît souvent formé d'un feutrage de minces filaments enchevêtrés et de fines mitochondries. Dans quelques cellules, autour de la centrosphère, nous avons vu des grains

nombreux, volumineux, égaux. Le dispositif mitochondrial est souvent refoulé par le ou les noyaux en bordure ou à l'extrémité des cellules, où nous l'avons vu former un feutrage serré. Dans nombre de cellules en

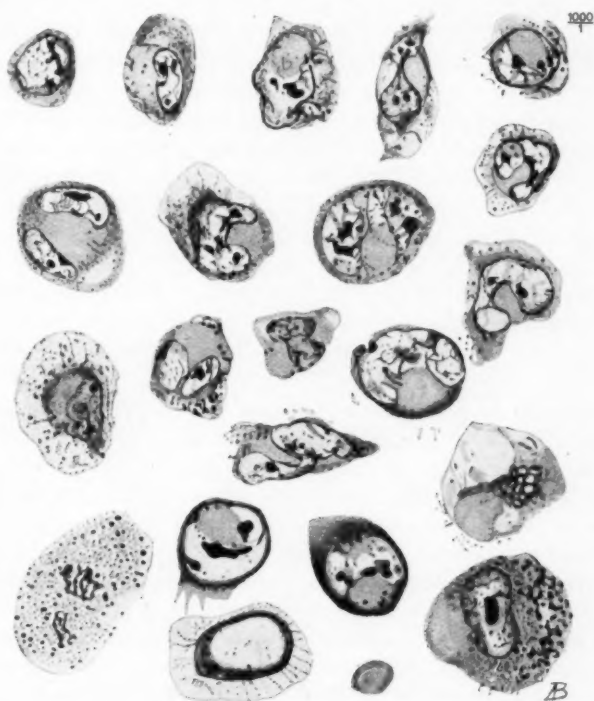


FIG. 4. — Cellules de Sternberg, la plupart à l'état de complet développement.

Le dessin original en couleur a été fait d'après des préparations soigneusement fixées et colorées par le Giemsa. La différenciation de tels éléments doit être très minutieuse ; on constate, dans un grand nombre de ces cellules, une zone protoplasmique assez nettement différenciée, qui, sur les préparations en couleur, ressort en rose et qui doit être considérée comme une centrosphère. L'aspect granuleux, filamenteux de certaines cellules, est nettement visible. On notera dans une cellule l'aspect spumeux du protoplasma et la présence de deux formes dégénératives des éléments de Sternberg.

voie de dégénérescence, toute trace de chondriome a disparu dans l'aire protoplasmique, qui apparaît uniformément claire.

Nous n'avons jamais vu, dans les cellules de Sternberg, les anomalies,

les monstruosités du chondriome que Regaud et l'un de nous avons parfois observées en étudiant le chondriome des cellules néoplasiques.

**INCLUSIONS CELLULAIRES. POUVOIR PHAGOCYTAIRE DES CELLULES DE STERNBERG.** — Nombre d'auteurs, et en particulier Ziegler, signalent des inclusions : leucocytes polynucléaires, globules rouges dans la cellule

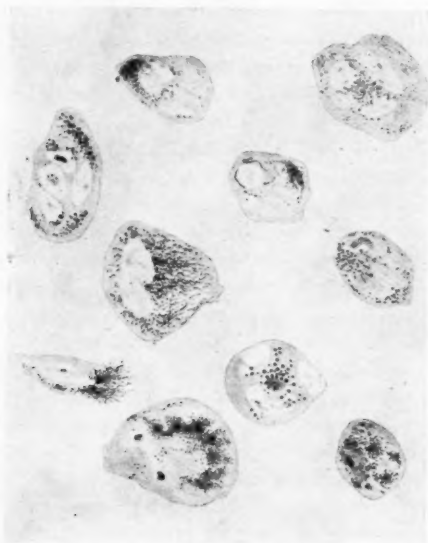


FIG. 5. — Chondriome de la cellule de Sternberg.

Il apparaît sous forme d'un fin chevelu filamenteux, ou encore sous l'aspect de petites granulations arrondies, distribuées dans le protoplasma. (Coloration par la méthode de Regaud ; fixation au bichromate de potasse.)

de Sternberg. Introzzi y décrit des vacuoles graisseuses. On en a conclu au pouvoir phagocytaire actif de la cellule de Sternberg.

Nos conclusions sont tout opposées. Nous avons observé les cellules de Sternberg dans des zones où abondaient les leucocytes polynucléaires, où existaient des amas pigmentaires, sans que nous ayons constaté, dans les éléments de Sternberg, d'inclusions cellulaires ou pigmentaires. Comme à Coronini, leur activité phagocytaire nous a paru très faible. Nous avons observé quelques-unes de ces cellules littéralement bourrées de leucocytes :

elles présentaient des altérations manifestes, et semblaient envahies par les polynucléaires bien loin de les avoir captés.

MODE DE REPRODUCTION DES CELLULES DE STERNBERG. — On a signalé, dans ces cellules, des karyokinèses souvent multipolaires ; nous les avons également observées, elles ne sont pas fréquentes, rapportées au nombre souvent très grand de ces cellules.

Nous n'en dirons pas autant des divisions directes ; c'est par ce processus que se forment la plupart des jeunes cellules de Sternberg, et les grands éléments multinucléés que nous avons étudiés.

UNITÉ OU PLURALITÉ DES CELLULES DE STERNBERG. — Nous avons constamment parlé de la cellule de Sternberg ; c'est, qu'en effet, il nous a paru qu'il s'agit d'un même élément cellulaire dont les différences d'aspect sont facilement explicables. Aucune raison ne nous a semblé légitimer la distinction de plusieurs espèces différentes.

FORMES DÉGÉNÉRATIVES DES CELLULES DE STERNBERG. — Nous tenons à insister particulièrement sur leur grande fréquence. Il en existe plusieurs variétés ; dans l'une, l'élément cellulaire devient homogène, le noyau se condense et apparaît indistinct, l'ensemble se colore vivement par les teintures acides. A cette dégénérescence acidophile s'oppose la dégénérescence « hyperbasophile », où le protoplasma, condensé, se teint si fortement en bleu qu'il masque le noyau devenu vésiculeux (Curtis). Bien plus souvent encore, la dégénérescence se fait par cytolysé ; le noyau augmente de volume, devient clair et vésiculeux, ou se condense en une masse irrégulière et dense de chromatine. Dans l'aire protoplasmique devenue très claire, et dont les limites sont imprécises, le colorant de Giemsa montre la dispersion de grains, de boules, relativement volumineux, formés de débris chromatiniens et de nucléoles libérés. L'abondance de ces produits de cytolysé est souvent considérable, et dans les champs de cellules de Sternberg on les voit parfois littéralement encombrer les espaces intercellulaires. La cellule de Sternberg adulte nous paraît un élément très souvent voué à la dégénérescence.

VALEUR DES CELLULES DE STERNBERG COMME ÉLÉMENT DE DIAGNOSTIC DU GRANULOME MALIN. — La cellule de Sternberg ne se rencontre-t-elle que dans le granulome malin ? Nous ne le croyons pas ; on peut observer des éléments cellulaires en tout semblables dans certaines tumeurs malignes du tissu conjonctif.

Dans certaines variétés de sarcomes, ces cellules sont peut-être moins volumineuses et leurs formes dégénératives exceptionnelles. Il n'en est pas moins vrai qu'il serait dangereux de reconnaître à la cellule de Sternberg une valeur absolue ; on ne fait pas le diagnostic du granulome malin sur la seule constatation de cet élément, mais sur tout un ensemble de réactions histologiques conjointes.

La cellule de Sternberg peut-elle faire défaut ? On a rapporté des cas de granulome où elle manquait (Ziegler, Ducamp, Jambon, H.-L. Guibert). Nous avons observé un cas de granulome malin cliniquement et histologiquement indiscutable, où les cellules de Sternberg n'étaient représentées que par des éléments de petites dimensions, des formes jeunes, d'ailleurs rares, faciles à méconnaître ; les lésions avaient un type inflammatoire très marqué, avec des nappes étendues de fibroblastes ; l'éosinophilie, très accusée, était presque uniquement formée d'éléments mononucléés. Dans ce cas, le malade avait été atteint d'un érysipèle grave aux suites duquel il succomba. On connaît l'influence que peut exercer l'érysipèle sur d'autres lésions, et cette observation, où l'évolution du granulome a été troublée, tout en gardant un grand intérêt, ne saurait prêter à des conclusions générales.

**CELLULES ÉPITHÉLIOÏDES.** — Le terme de cellules épithélioïdes, que l'on trouve employé depuis Reed, pour désigner certains éléments cellulaires du granulome malin, nous paraît critiquable. En parcourant différents travaux, on constate que les descriptions données par les auteurs ne sont pas concordantes. Le terme prête à des confusions qu'il faut éviter. On ne saurait dire épithélioïdes les cellules réticulaires, endothéliales ou fixes, devenues plus volumineuses et dont la surface protoplasmique a pris des contours nets.

Il ne convient pas davantage au groupe des cellules, que des caractères cytologiques précis individualisent, et d'où proviennent les cellules intermédiaires, les formes jeunes des cellules de Sternberg.

La description qu'en donne entre autres Introzzi dans son remarquable travail est d'une parfaite clarté et ne laisse aucun doute sur la qualité des éléments qu'il désigne du nom de cellules épithélioïdes. Il s'agit, et l'auteur le reconnaît, d'hémohistioblastes, d'éléments histiocytaires et non de cellules épithélioïdes.

Le terme épithélioïde nous paraît, pour tous ces éléments, inacceptable ; aucun d'entre eux ne présente, d'ailleurs, les caractères des cellules qu'il est classique, en anatomie pathologique, d'appeler cellules épithélioïdes, celles de l'inflammation tuberculeuse par exemple.

Nous n'avons jamais rencontré de telles cellules qui, seules, mériteraient

le nom d'épithélioïdes dans le granulome malin pur. Nous ne les avons rencontrées que dans des cas d'association du granulome à d'autres infections, à la tuberculose en particulier ; elles gardent alors toute leur signification.

CELLULES GÉANTES. — On a noté, dans le granulome malin, la présence de cellules géantes du type Langhans. On ne saurait les confondre avec

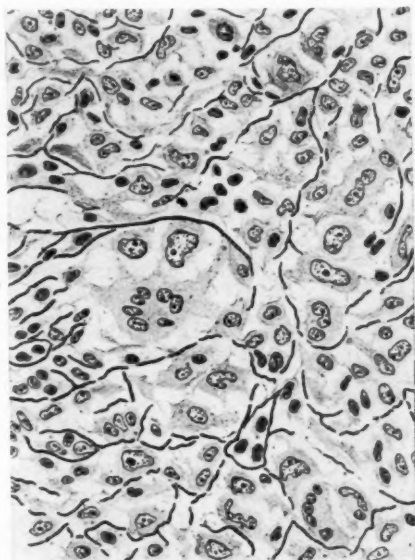


FIG 6. — Dislocation de la réticuline sous la poussée proliférative des éléments réticulaires d'un ganglion lymphatique.

On voit, au centre, une maille du réseau particulièrement élargie et contenant entre autre un plasmode multinucléé. (Méthode de Río del Horta.)

les cellules de Sternberg multinucléées. Comme les cellules épithélioïdes, nous n'avons jamais observé de cellules géantes en dehors des cas de granulomatose associée. Après beaucoup d'autres, Curtis a toutefois, récemment, rapporté un fait contraire. Brandt, dans un article récent, dit en avoir rencontré dans le granulome pur. Nous croyons, en tout cas, que la cellule géante de Langhans n'est pas un composant habituel du granulome malin.



**TRAME CONJONCTIVE.** — Elle se présente sous la forme de réticuline et de collagène.

La réticuline se dispose en filaments plus ou moins flexueux et le réseau réticulaire ganglionnaire apparaît disloqué, contenant, dans ses mailles élargies, des cellules réticulaires desquamées et des cellules de Sternberg.

Le tissu collagène se rencontre, dans les portions du ganglion, moins riches en éléments cellulaires ; il affecte la forme soit de fines trabécules, soit de travées plus épaisses, soit enfin de véritables plages denses, souvent disposées au voisinage d'îlots de nécrose fibrinoïde. De structure parfois tourbillonnaire, ce tissu offre des différences d'aspect. C'est ainsi qu'il prend plus ou moins l'éosine, qu'il apparaît souvent hyalin. La surcharge amyloïde a été signalée par quelques auteurs (Schalong, Askanasy).

**L'histogénèse du granulome malin.** — L'histogénèse du granulome malin est importante par les particularités qu'elle révèle, qui sont singulières, et donnent à l'affection une personnalité histologique très affirmée.

Nous envisagerons brièvement l'évolution de chacun des éléments que nous avons vu entrer dans la constitution du granulome malin, et que nous nous sommes bornés à énumérer sans étudier leurs rapports, leurs transformations.

**LYMPHOCYTES. CELLULES PLASMATIQUES. CELLULES ÉOSINOPHILES.** — Nous réunissons à dessein ces éléments ; on en verra les raisons.

Nous avons dit que les lymphocytes ne disparaissent jamais des lésions granulomateuses. Leur persistance en colonies plus ou moins importantes est à retenir, quelle que soit la signification inflammatoire ou hyperplasique qu'on lui attribue.

Le rôle de ces cellules a été exagérément déprécié ; avec nombre d'auteurs nous pensons (Dubreuilh et Favre) que c'est des lymphocytes que dérivent d'abord les cellules plasmatiques communes, et les plasmazellen à granulations, à corps ou à cristaux oxyphiles. Dans un travail antérieur, nous avons étudié (Dubreuilh et Favre) les cellules plasmatiques à corps oxyphiles ; elles sont souvent bi, parfois trinuéclées ; leurs grains ne sont pas toujours réguliers, et l'on peut voir tous les intermédiaires entre les granulations éosinophiles de petite taille, les grains plus volumineux et les corps de Russell proprement dits. La même substance oxyphile peut être représentée par des cristaux ou par une sorte de précipité, de sable oxyphile.

Ce sont des caractères que nous retrouvons dans les éléments éosinophiles du granulome malin. A l'exception d'un ganglion où nous avons rencontré, dans une région d'ailleurs limitée, de très nombreuses cellules plasmatiques à corps de Russell, la substance oxyphile qui s'accumule dans le protoplasma de ces cellules est, le plus souvent, représentée par les granulations éosinophiles dont nous avons signalé l'assez fréquente irrégularité.

Dans la thèse de Colrat, nous avons attribué à l'éosinophilie une origine sanguine ; aujourd'hui, sans rejeter l'apport sanguin, nous en réduisons l'importance ; l'observation prolongée nous conduit à faire une place importante à l'éosinophilie de genèse locale.

Le rôle du lymphocyte se borne-t-il là ? Nous retrouverons plus loin, l'examen de cette question.

CELLULES CONJONCTIVES. CELLULES DE STERNBERG. POLYNUCLÉAIRES. GLOBULES ROUGES A NOYAUX. — Les évolutions, les différenciations des cellules conjonctives, constituent le fait le plus important de l'histogénèse du granulome malin. C'est, en effet, de ces cellules que dérivent les éléments de Sternberg, des leucocytes polynucléaires, des cellules de la série sanguine, qui témoignent de la reviviscence dans les éléments conjonctifs, sous l'influence du granulome malin, des propriétés hémopoïétiques du tissu conjonctif embryonnaire.

Pour ne pas morceler la description de la cellule de Sternberg, nous avons, parlant de ses formes jeunes, intermédiaires, anticipé sur l'étude de son histogénèse.

La cellule de Sternberg a pour point de départ les cellules endothéliales, les cellules réticulaires, et surtout ces éléments libres du tissu conjonctif, ces cellules raghiocrines (1) mobiles, pour la désignation desquelles nous avons adopté le mot d'hémohistioblastes, créé par Ferrata, éléments que nous avons vu se multiplier surtout à la faveur de divisions directes.

La cellule de Sternberg peut-elle provenir des fibroblastes ? Le fait est certain (Ziegler, Ferrata) ; il est facile de constater des modifications

(1) C'est intentionnellement que nous avons parlé à cette place de cellules raghiocrines. Dans ces magistrales études, notre maître Renaut a particulièrement signalé les cellules mobiles du tissu conjonctif comme manifestant au plus haut degré l'activité raghiocrine. Il était à prévoir que les cellules rondes, les hémohistioblastes, cellules souches de la cellule de Sternberg jouissaient de la même propriété.

Les expériences de M. Junkin nous en apportent la preuve. Injectant dans le tissu granulomateux une solution de rouge neutre, il a vu ces éléments et les jeunes cellules de Sternberg qui en dérivent, fixer le rouge neutre. Il nous est agréable de citer ce fait en rappelant la portée des observations faites par notre maître sur le tissu conjonctif.

des cellules fixes qui témoignent de leur différenciation régressive et de leur transformation en cellules libres.

Quelques auteurs (Masson, Vasiliu) ont soutenu l'origine fréquente de la cellule de Sternberg à partir du plasmocyte. Le rôle de cette cellule nous paraît en tout cas moins important que celui de l'hémohistioblaste.

La transformation des lymphocytes en histiocytes « solidement établie » par ailleurs (Grynfeldt), à la faveur d'observations faites sur d'autres sujets, est ici à réserver, nous aurions garde de dire à rejeter. C'est du contingent des hémohistioblastes autochtones ou venus des cellules réticulaires et endothéliales, des fibroblastes, et peut-être aussi des lymphocytes, que se forme le plus grand nombre des cellules de Sternberg.

Quelle est la signification de ces éléments dont on peut suivre ainsi les stades évolutifs ?

On a répété souvent, à leur propos, le mot de mégacaryocytes. Le rapprochement établi par ce terme n'est-il fondé que sur des analogies d'aspects ? Faut-il, au contraire, aller plus loin ? Les cellules mésenchymateuses, qui se différencient en cellules de Sternberg, ont été reconnues douées de potentialités très étendues; elles ont, en réserve, les propriétés sanguiformes du tissu mésenchymateux primitif, et le terme d'hémohistioblastes, créé par Ferrata, rappelle heureusement leurs « possibilités ». Il n'est pas irrationnel de supposer un retour des hémohistioblastes, que d'autres faits confirment, à leur évolution sanguine, en un mot leur retour à l'hémocytochrome, qui compte dans sa descendance la lignée des cellules mégacaryocytaires.

Bien des faits cytologiques conduisent à ne pas rejeter, sans examen, une telle conception, qui aurait l'avantage de donner de la cellule de Sternberg une explication plus satisfaisante que la simple notion de cellules « atypiques », « néoplasiques », avec toutes les indéterminations qu'une telle affirmation comporte.

Les caractères particuliers de ces mégacaryocytes, ou plus exactement de ces mégacaryoblastes, tiendraient seulement aux circonstances et à la qualité des actions qui ont présidé à leur développement; Symmers, Hélène Freifeld, ont également donné des cellules de Sternberg cette interprétation que d'autres cytologues, et particulièrement Ferrata, n'envisagent que pour la rejeter, mais sans en donner les raisons.

Il est curieux de noter que l'on a pu suivre la filiation et identifier tous les éléments cellulaires du granulome malin; seule la cellule de Sternberg resterait anormale, inexplicable.

N'est-il pas possible de résoudre cette dernière difficulté, et ne saurait-on voir dans la cellule de Sternberg une forme d'évolution sous l'influence du granulome malin, de la cellule polyvalente hémohistioblas-

tique, forme évolutive qui aurait de la sorte sa représentation dans la lignée normale de cette cellule ?

Symmers croit les cellules mégacaryocytaires de Sternberg de provenance médullaire; si nous les avons vues maintes fois dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques, nous croyons cependant que l'apport sanguin est peu de chose auprès de la formation locale sur laquelle nous avons longuement insisté.

**LEUCOCYTES POLYNUCLÉAIRES.** — Ces cellules proviennent, pour une part, de la moelle osseuse, et la polynucléose sanguine n'est qu'un témoignage de leur multiplication. Mais on peut se demander si elles ne proviennent pas aussi, pour une part difficile à fixer, d'une genèse locale, d'une transformation des hémohistioblastes. On est naturellement conduit à envisager ce processus, à voir, dans le granulome, le nombre parfois considérable de polynucléaires neutrophiles, leur dispersion, l'absence de topographie périvasculaire de ces éléments et le petit nombre des vaisseaux. Les figures de diapédèse, si nettes dans les granulomes à pyogènes, ne s'observent pas ici. Nous avons d'ailleurs pu suivre les transitions entre des histiocytes, dont on voit le noyau se déformer par le développement de protubérances, d'étranglements, et les polynucléaires typiques. Cette transformation que Möllendorf, que Knake, ont bien établie par leurs études sur le tissu conjonctif, a été observée il y a déjà longtemps dans le ganglion par Dominici, qu'il y aurait injustice à ne pas citer ici.

La polynucléose locale histiogène est signalée dans le granulome malin par Aubertin, mais sans entrer dans le détail.

De ces constatations histologiques, on doit tirer cette conclusion que les processus diapédétiques, dans le granulome malin, ont une importance moindre que les formations locales aux dépens des éléments conjonctifs, dans lesquels se manifeste une activité hémopoïétique dont nous avons donné des exemples, et dont témoigne également la formation locale, tissulaire, de myélocytes, de globules rouges à noyaux, que l'on ne retrouve pas dans le sang.

Bien moins importante après celles que nous avons énumérées est l'évolution lipopexique des cellules conjonctives. Nous avons signalé cette évolution particulière des histiocytes. Elle s'observe surtout à la périphérie des foyers granulomateux, et parfois en pleine nappe de sclérose. On doit la rapprocher de celle qui a été observée dans le xanthome et dans la maladie de Gaucher. Ces cellules lipopexiques forment des plages où elles existent seules sur d'assez grandes étendues, et que l'on voit trouées par des dépôts de très larges cristaux cholestériniques.

**HISTOGÉNÈSE DE LA TRAME CONJONCTIVE.** — Ziegler note son apparition parfois tardive. De fait, les formations conjonctives sont très rares dans les nodules jeunes. L'édification de ce tissu comporte plusieurs stades. Il existe tout d'abord, au niveau de la trame ganglionnaire, une dislocation de la réticuline sous la poussée proliférative des cellules réticulaires.

Des dépôts de collagène interstitiel se constituent par la suite, allant augmentant d'épaisseur. On note concurremment des modifications importantes des éléments cellulaires libres qui s'y trouvent englobés; d'abord arrondis, ils prennent souvent l'aspect allongé de l'histiocyte fixe, puis deviennent étoilés, piriformes; ils apparaissent enfin comme de gros fibroblastes fusiformes à nucléoles. Il semble que des cellules de Sternberg peu évoluées puissent subir ces transformations régressives et revenir à l'état de fibroblastes.

Le collagène se dépose très fréquemment et d'une façon massive sur les plages réticulées de nécrose fibrinoïde, qui se transforment en nappes fibreuses étendues se densifiant peu à peu. D'autres fois, le collagène ne se condense en capsule qu'à la périphérie d'îlots nécrotiques plus avancés, ayant déjà dépassé, à leur centre, le stade fibrinoïde, pour prendre l'aspect de nécrose granuleuse homogène.

A l'encontre du tissu fibreux produit en grande abondance par le granulome, la formation du tissu élastique est réduite au minimum.

**GRANULOME MALIN ET SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL.** — On a dit du granulome malin qu'il atteint un système particulier, le système réticulo-endothélial. Cette proposition est juste, mais à la condition de s'entendre sur la conception qu'il faut se faire du système réticulo-endothélial. Il n'est pas douteux qu'aux cytologues, le granulome malin offre à l'observation des éléments conjonctifs, soumis à une stimulation particulièrement active, un sujet des plus favorables. Nul objet d'étude ne démontre mieux les propriétés des éléments conjonctifs et la variété de leurs évolutions. Il faudrait ici parler de cellules conjonctives et non point simplement de cellules réticulo-endothéliales, du moins si l'on s'en tient à certaines définitions du système réticulo-endothélial qui en limitent étroitement les frontières.

En réalité, le système réticulo-endothélial doit être, nous le savons aujourd'hui, conçu tout autrement. Ainsi que l'a montré Laguesse dans un travail d'une élévation et d'une clarté admirables, le système réticulo-endothélial doit être singulièrement élargi. A côté des éléments qui manifestent à l'état permanent des propriétés histiocytaïres, il faut faire place à des cellules mésenchymateuses chez lesquelles ces mêmes propriétés sont à l'état latent et ne se révèlent qu'occasionnellement. Il en est ainsi,

par exemple, du réseau commun des cellules fixes. Si l'on peut admettre qu'elles ne font point partie du système réticulo-endothélial actif et permanent, du moins appartiennent-elles à une réserve de ce système qui peut être rappelée à l'état d'activité. Si l'on a pu discuter la différenciation des cellules fixes dans certaines conditions d'observation, et parler de leur irréversibilité, les conclusions que l'on a tirées ne sauraient avoir une portée générale; elles ne sauraient s'appliquer, par exemple, aux conditions si particulières que crée aux éléments conjonctifs le granulome malin. Les expériences récentes de Carrel prouvent d'ailleurs que, soumises à certaines actions, les fibroblastes reviennent à l'état de cellules rondes et de macrophages. Ce sont des faits que, par des moyens différents d'étude, avaient déjà bien vus certains histologistes, et tout particulièrement notre savant maître, le professeur Renaut, dont le nom doit être à chaque instant cité parmi ceux qui ont eu, du tissu conjonctif, les vues les plus hautes et les plus compréhensives. Nous revenons ainsi à une notion de l'importance de ce tissu, de la plasticité de ses éléments, de leur étroite parenté, de la variété des rôles qu'ils peuvent, sous des influences locales, temporairement assumer, notion particulièrement large et vraie qui est celle des grands maîtres de l'histologie du tissu conjonctif. Certaines conceptions un peu étroites du système réticulo-endothélial risquaient de nous la faire oublier. Le pouvoir de fixation d'accumulation n'est que l'un des points de vue sous lesquels on peut envisager les cellules mésenchymateuses.

#### NODULES ET INFILTRATS GRANULOMATEUX

C'est des éléments que nous avons énumérés que se constituent les foyers granulomateux; il est bon d'étudier rapidement comment s'agencent les éléments que nous avons étudiés séparément; quels sont les aspects des lésions granulomateuses constituées, quelle est leur évolution.

L'INFILTRAT GRANULOMATEUX. MODE DE DÉBUT. — Dans la thèse de Colrat, l'un de nous, en 1921, signalait que nous connaissions fort mal les premières lésions du granulome malin. La remarque vaut encore aujourd'hui; il est, en effet, très difficile de les surprendre. Croyant les rencontrer dans des ganglions très petits que nous pensions récemment envahis, nous avons eu la surprise de les trouver déjà complètement remaniés, alors que des ganglions beaucoup plus gros nous montraient, dans des zones à peine modifiées, des réactions que l'on peut tenir pour précoces. Elles se manifestent par un épaississement très apparent de la trame réticulée, réduisant le calibre des voies cavernueuses (Sternberg, Fraenkel,



Coronini, etc.), par une sorte d'effacement des centres germinatifs dont les limites apparaissent indistinctes, par la présence d'assez nombreuses

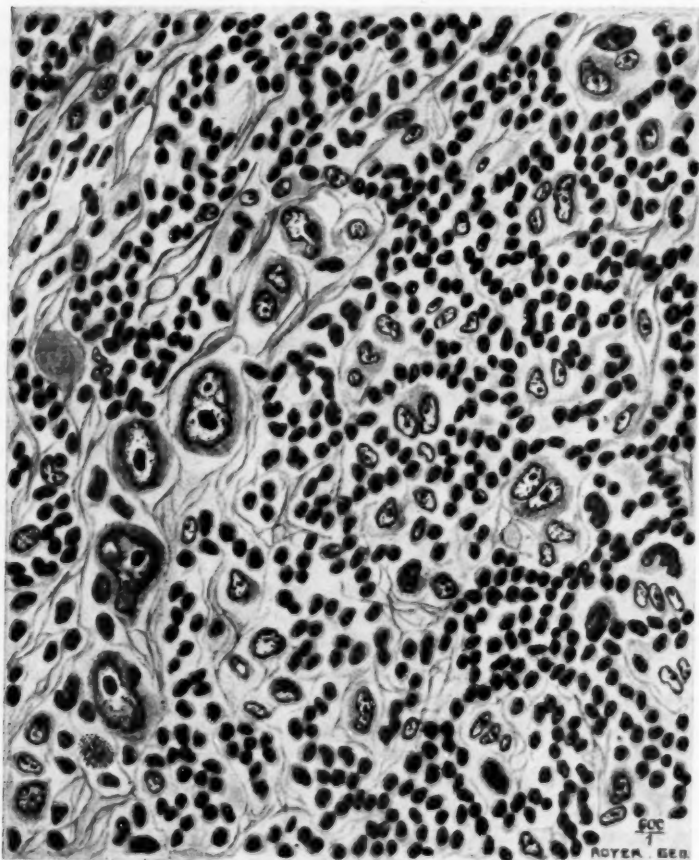


FIG. 7. — *Stade précoce du granulome malin. Ganglion lymphatique.*  
On notera l'homogénéisation du parenchyme ganglionnaire, l'hyperplasie lymphoïde et la réaction réticulaire aboutissant à la formation de cellules de Sternberg, dont on peut suivre les stades évolutifs.

cellules plasmatiques disséminées et l'apparition précoce d'éléments éosinophiles.

dont  
euses

On a décrit, comme lésion de début, la transformation du ganglion en une nappe lymphoïde, uniforme, où l'on constate de la congestion vasculaire et de nombreuses mitoses (Fabián, Benda, Micheli, Clarke, Longcope, Kidd et Turnbull, Askanazy, Sabrazès). Nous n'avons pas observé d'hyperplasie lymphoïde aussi pure. La réaction réticulaire, la plasmazellöse et l'éosinophilie discrètes nous ont paru s'y mêler précocement; il en est de même de l'apparition de très petits foyers de polynucléaires groupés autour de minimes amas fibrinoïdes.

Ce que l'observation montre en tout cas, c'est le rapide développement de lésions dont le mode de début doit varier suivant des conditions : virulence (?) — que nous ne pouvons apprécier.

INFILTRATION CONSTITUÉE. SES VARIATIONS. — Quand elle est définitivement constituée, la lésion granulomateuse retient l'attention par un ensemble de caractères très particuliers (1). Le ganglion, que l'on peut prendre comme exemple, montre, dans les limites de sa capsule épaissie et par place infiltrée, une riche population cellulaire, qui frappe par sa bigarrure, sa densité, sa vitalité. Elle a comme submergé le ganglion dont l'architecture normale a disparu. A parcourir les vastes zones granulomateuses, les aspects changent d'un point à l'autre. Ici, c'est une nappe lymphoïde à petites cellules serrées fortement colorées; là, ce sont les éléments d'une inflammation conjonctive commune avec des fibroblastes normaux ou hypertrophiés (Ziegler), des cellules plasmiques, des polynucléaires, des éosinophiles isolés; tout à côté, et tranchant vivement, des cellules éosinophiles en amas. En d'autres points, ce sont des colonies de jeunes cellules de Sternberg, remarquables par leur volume, l'inégalité de leur taille, la basophilie nette de leur protoplasma, les contours accusés de leur noyau à nucléoles très apparents.

Parmi ces cellules, un assez grand nombre ont déjà évolué vers la cellule de Sternberg typique de gros volume. Des îlots fibrinoïdes réticulés, d'apparition souvent précoce, et par places, des dilatations vasculaires et des néo-vaisseaux, achèvent de donner à la coupe du ganglion son aspect composite, bigarré caractéristique.

On a cherché à préciser les affinités de ces divers éléments cellulaires, leur mode de groupement. C'est ainsi que les éosinophiles, généralement plus abondants dans les ganglions que dans les foyers viscéraux (Ziegler), auraient, pour Lebedorff, une topographie surtout périvasculaire. Micheli

m-  
de

si-

(1) La description de la lésion granulomateuse que nous donnons ici est celle d'une lésion dont rien n'a modifié l'évolution. Si la biopsie vient à porter sur un ganglion d'une zone fortement irradiée, des perturbations peuvent s'observer qui changent l'aspect des lésions et peuvent rendre le diagnostic difficile. Sternberg insiste sur cette cause d'erreur dont on ne s'est pas assez préoccupé.

les dit plus nombreux autour des foyers nécrotiques. Une telle systématisation ne correspond pas toujours aux faits observés; les éosinophiles sont le plus souvent répartis sans ordre. Quand ils sont rares, c'est bien souvent dans et sous la capsule du ganglion qu'on les observe de préférence (Favre et Colrat).

Les cellules de Sternberg peuvent apparaître en tous points des foyers granulomateux. Nous les avons vus naître à l'état isolé au sein de nappes lymphoïdes, comme aussi en des régions où le tissu granulomateux, constitué d'éléments cellulaires variés, ne diffèrait pas essentiellement par ailleurs d'un tissu réactionnel, d'inflammation commune. Il est cependant des zones — la bordure des îlots fibrinoïdes, celle des foyers de nécrose, — où les cellules de Sternberg adultes et leurs formes jeunes s'observent souvent en telle abondance qu'elles constituent à elles seules tout ou la presque totalité de l'infiltrat cellulaire.

En ce qui concerne les polynucléaires, leur diffusion extrême par éléments isolés est souvent très remarquable. On peut les voir par contre groupés, et ceci particulièrement dans les îlots réticulés de nécrose fibrinoïde où ils peuvent s'amasser et présenter des figures variées de dégénérescence. Il faut toutefois noter que, même réunis en grand nombre, ils ne forment jamais, dans le granulome pur, d'abcès ressemblant à ceux que l'on voit dans les inflammations à microbes pyogènes. Ajoutons enfin que la polynucléose nous a paru, en général, plus marquée dans les ganglions que dans les foyers extra-ganglionnaires.

Nous avons signalé la persistance de formations lymphocytaires et les variations dans la proportion des cellules plasmatiques dont l'abondance peut être telle qu'on a pu décrire une forme plasmocytaire du granulome malin (Maresch, Ziegler, Pappenheim, Sabrazès, Vasiliu). Nous n'avons jamais observé de cas où la plasmazellose ait été prédominante, constante et fixe, à toutes les périodes et dans tous les foyers d'un granulome malin. Les variations des cellules plasmatiques nous ont paru, bien au contraire, particulièrement rapides et profondes. On comprend qu'avec des éléments aussi nombreux et groupés de façon si variable, puissent se composer des aspects histologiques d'ailleurs changeants, que marquent des différences plus apparentes que réelles. Des infiltrations lymphoïdes peuvent persister très étendues, au sein desquelles s'observe seulement, par endroits, l'hyperplasie réticulaire et le développement d'îlots granulomateux typiques. Nous avons souvent rencontré cette granulomatose tachetée. Dans d'autres cas, la prédominance des cellules plasmatiques, des cellules conjonctives, donne aux ganglions des aspects de plasmome, d'inflammation conjonctive commune, alors que l'on peut voir, par contre, la prolifération des cellules de Sternberg prendre un tel développement que c'est le diagnostic de tumeur maligne, de sarcome, qui paraît s'im-

poser (Ziegler). Mais, en fait, une réelle unité s'affirme derrière ces variations de surface; ce sont les mêmes composants, mais diversement groupés. Dans telle granulomatose, où prédominent les cellules lymphoïdes, la réaction de type inflammatoire, on rencontre des nids de cellules de Sternberg, des points où la bigarrure cellulaire est évidente (1).

Les réactions de la trame conjonctive offrent la même variété. Elle se constitue très tôt dans le ganglion. Inégalement développée, on la voit s'épaissir par endroits et former de larges coins fibreux, des bandes épaisses qui tendent à découper les tissus granulomateux. Nous avons déjà insisté sur les caractères de cette sclérose qui est parfois grossière, massive, compacte, hyaline. Son alternance avec les lésions prolifératives est d'une importance telle qu'elle constitue un des caractères de la granulomatose que Curtis retient particulièrement dans la dénomination histologique qu'il lui donne, de fibro-granulomatose.

L'étude du granulome malin montre donc un processus en voie de continuuel remaniement.

Dans la thèse de Colrat, nous avons donné de l'évolution des lésions une formule que nous croyons aujourd'hui trop schématique; nous distinguons au granulome un stade inflammatoire, un stade fibreux et un stade

(1) On sait que Ziegler distinguait, à côté des formes anatomiques normales de la maladie, des variétés pseudo-sarcomateuses, pauvres en éléments inflammatoires, des formes à cellules plasmatiques de Maresch, enfin des types lymphoïdes qu'il jugeait plus discutables. Sabrazès ajoute les formes à éosinophiles.

Dans un autre ordre de faits, les recherches de ces dernières années ont voulu identifier une série de formes atypiques dans lesquelles les éléments réticulaires et endothéliaux subiraient une forte hyperplasie, mais n'aboutiraient pas à la cellule de Sternberg monstrueuse; des cellules plasmatiques pourraient se joindre à ces composants. Ces formes s'apparenteraient aux réticulo-endothélioses. Brandt va jusqu'à dire que le granulome n'est qu'une sorte de syndrome anatomique réalisé par plusieurs causes possibles, irritant à l'extrême le système réticulo-endothélial. Terplan et Mittelbach ont noté ces aspects hyperplasiques tout particulièrement dans des cas de granulome à évolution rapide ou interrompus précocement par une affection intercurrente. Les mêmes auteurs décrivent d'ailleurs, outre ces réactions réticulo-endothéliales, diverses formes atypiques parmi lesquelles, entre autres, un type fibreux à cellules plasmatiques, un type pseudo-leucémique avec nombreux éléments intravasculaires.

Abrikossoff fait remarquer qu'il existe, au début de la lymphogranulomatose, une hyperplasie réticulo-endothéliale, mais qu'il serait imprudent de porter le diagnostic de lymphogranulomatose sur ce seul signe, car des septicémies et des infections donnent le même tableau anatomique.

Sternberg, Harbitz, ont insisté dernièrement sur la critique sévère qui doit entourer les observations trop facilement étiquetées granulomatoses malignes atypiques, et qui ont souvent pour substratum des réactions réticulo-endothéliales difficiles à classer, n'atteignant pas au polymorphisme de la formule histologique, jusque-là seule caractéristique du granulome malin en l'absence de critères bactériologiques ou parasitologiques. Nous aurons l'occasion de revenir par la suite sur cette distinction indispensable.

que nous appelions néoplasique, voulant dire par là qu'il était marqué par la prédominance des grandes cellules de Sternberg sans préjuger de leur nature. Nous croyons aujourd'hui qu'une telle description doit être modifiée, que dès le début nous observons les jeux simultanés ou alternés de

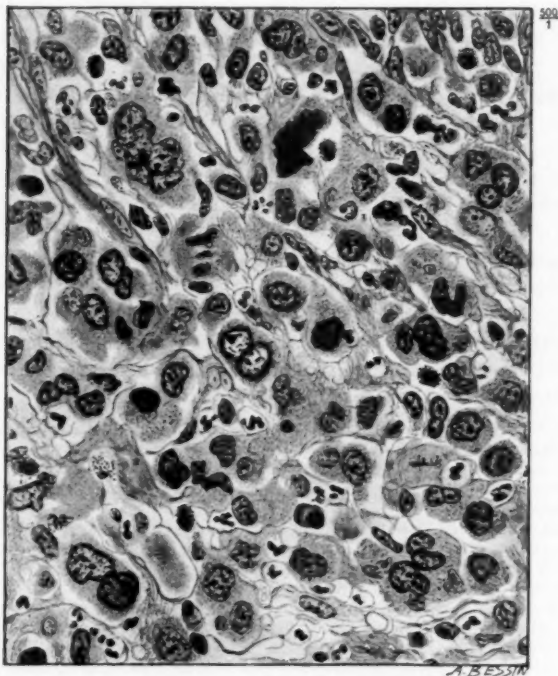


FIG. 8. — Granulome à la période d'état, plage d'aspect pseudo-néoplasique. La figure montre la multiplication des cellules de Sternberg, de tailles diverses. Eosinophilie discrète, quelques plasmocytes. A noter la présence de nombreux leucocytes isolés, répartis dans tout le tissu. Vaisseaux très peu nombreux. Aucun foyer diapédétique périvasculaire.

l'inflammation proliférative, de la sclérose, de la multiplication des cellules atypiques. Des ganglions voisins peuvent présenter des aspects bien différents. Ces variations, qui sont dans le génie même de l'affection, tiennent à l'action de causes locales qui, suivant qu'elles sont actives ou s'éteignent, donnent aux foyers granulomateux les différences d'aspect qu'on leur a depuis longtemps reconnues.

A la prolifération cellulaire succède la sclérose cicatricielle, dont les plaques peuvent se repeupler d'éléments actifs.

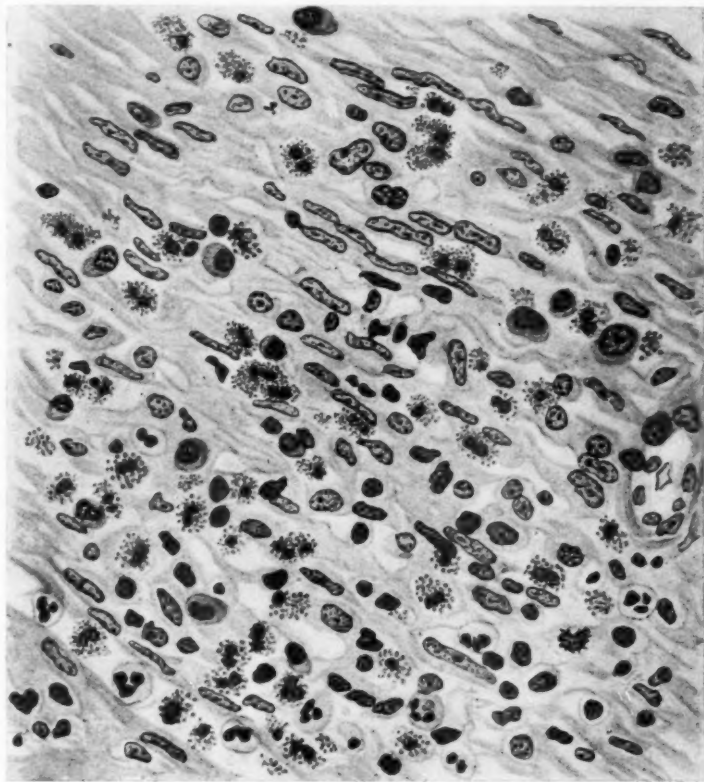


FIG. 9. — Période d'état du granulome malin. Plaque inflammatoire d'un ganglion lymphatique.

Le dessin montre nettement le bariolage cellulaire, l'éosinophilie très accusée, la plasmazellulose discrète, la réaction fibroblastique et la pénétration, dans le tissu, de leucocytes polynucléaires par éléments isolés. Vaisseaux relativement peu nombreux.

La multiplication des grandes cellules dépend également d'actions locales. La division, tranchée en stades successifs, est donc inexacte; il n'en reste pas moins cependant, qu'en règle générale, aux périodes



avancées, la proportion des cellules de Sternberg augmente; nous l'avons constaté en comparant aux biopsies précoces des pièces d'autopsie.



FIG. 10. — *Granulome au stade fibreux.*

La figure montre très nettement le développement d'une fibrose massive, à grosses travées, qui prend, par places, un aspect tourbillonnant. A la périphérie, le granulome est encore représenté par une cellule de Sternberg, des éléments éosinophiles et des trainées de lymphocytes.

**NÉCROSES FIBRINOÏDES. FOYERS DE DÉGÉNÉRESCENCE.** — Ces lésions font partie intégrante de la description du foyer granulomateux. Les îlots

fibrinoïdes sont de dimensions variables, il en est de minuscules, il en est de très étendus; leurs limites sont d'ordinaire irrégulières; à la périphérie surtout, ils ont un aspect réticulé; ils se colorent en rouge par l'éosine,



FIG. 11. — *Granulome malin, foyer ganglionnaire.*

Au bas de la figure, îlot réticulé de nécrose fibrinoïde. A droite, dans une cavité vasculaire peut-être lymphatique, cellule de Sternberg libre.

en jaune verdâtre par le picroponceau de Curtis, en rouge brun par le trichrome de Masson.

Bien qu'ils soient fréquents, on ne trouve à leur sujet — le fait est à noter — que fort peu de détails. Souvent même il n'en est pas fait mention. Benda signale des dépôts et des exsudats fibrineux inflammatoires. Les

îlots fibrineux ne sont pas constitués, en réalité, par de la fibrine exsudée. Ils résultent, comme nous avons pu nous en assurer, d'une nécrose fibrinoïde qui atteint les cellules, les parois vasculaires et surtout le stroma conjonctif qu'elle épaissit, rend amorphe ou plutôt grossièrement granuleux, et dont elle empâte le dessin qui reste cependant reconnaissable. On rencontre, dans les mailles de ce réticulum, des cellules conjonctives qui paraissent l'avoir envahi secondairement, et des éléments éosinophiles qui, mêlés à des leucocytes polynucléaires, s'y accumulent souvent en grand nombre. Il n'est pas de lésion néoplasique ou inflammatoire où nous ayons observé au même degré, avec autant de netteté et de fréquence, cette nécrose fibrinoïde.

Lorsqu'ils sont de grande étendue, ces îlots de nécrose montrent un centre homogène compact, alors qu'à la périphérie l'aspect réticulé témoigne de la fibrinification des éléments du tissu avec le réseau desquels l'îlot fibrinoïde se continue.

Ces formations peuvent devenir le point de départ de précipitations de collagène. Elles ont, par ailleurs, les rapports les plus étroits avec les foyers de dégénérescence que l'on a signalés dans les ganglions, mais surtout dans les localisations viscérales du granulome malin, dans la rate, les poumons.

Ils apparaissent formés d'une substance amorphe légèrement grenue, acidophile, saupoudrée d'une poussière de débris de chromatine. On a comparé cette dégénérescence à la caséification des nodules tuberculeux, à la nécrose des gommès. Cette dernière comparaison nous paraît être la meilleure; il est fréquent d'observer, dans les foyers de dégénérescence du granulome, des portions plus ou moins étendues de tissu dont la structure est encore reconnaissable.

La ressemblance ne préjuge pas d'un mécanisme pathogénique unique. La fibrinification *in situ* joue certainement un rôle des plus importants dans la constitution des foyers dégénératifs du granulome, dont elle n'est souvent qu'une phase évolutive moins avancée.

**VASCULARISATION DES NODULES GRANULOMATEUX.** — A leur phase de prolifération active, la vascularisation des nodules est relativement pauvre, alors qu'autour d'eux des néoformations vasculaires sont parfois très abondantes et que l'on peut observer des hémorragies interstitielles.

Coronini, Letulle, Trémolières et Moussour, Grandclaude, ont observé comme nous la transformation des différentes tuniques vasculaires en tissu granulomateux. L'oblitération complète des vaisseaux n'est pas rare.

Les veines sont plus souvent atteintes que les artères. Il est fréquent d'observer des dilatations des vaisseaux lymphatiques et la présence dans leur lumière des cellules de Sternberg.

Le tissu granulomateux, développé dans les parois vasculaires ou à distance du vaisseau, peut en effondrer les parois, et pousser dans la



FIG. 12. — Foyer résultant de l'homogénéisation progressive d'un îlot de nécrose fibrinoïde, dont les travées sont encore visibles par places. A la périphérie, formations collagènes tendant à pénétrer dans la zone nécrotique. (Coloration trichrome de Masson.)

lumière vasculaire de véritables bourgeons pédiculés que nous avons vus très riches en cellules de Sternberg. On en a tiré argument en faveur

de la propagation métastatique du granulome et de sa nature tumorale.

A côté de leur transformation granulomateuse proprement dite, il faut signaler que l'on observe souvent, surtout dans les zones de sclé-



FIG. 13. — Large cavité vasculaire dont, en un point, les parois ont été rompues par un volumineux bourgeon riche en cellules de Sternberg.

L'effraction vasculaire s'est faite, en réalité, en deux points. A gauche du premier, il y a un bourgeon plus petit. Ce vaisseau très modifié paraît être une veine.

rose, l'épaississement des parois vasculaires par un processus de fibrose surtout périvasculaire, qui ne diffère pas de celui que l'on peut rencontrer dans nombre d'inflammations communes prolongées.

orale.  
e, il  
sclé-

MODE D'ACCROISSEMENT DE L'INFILTRAT GRANULOMATEUX. RÉACTIONS DE VOISINAGE. — Il est difficile, du moins dans les ganglions, d'observer le mode d'accroissement des formations granulomateuses.

Les lésions paraissent d'emblée étendues, complexes, d'interprétation difficile; dans les viscères, au contraire, dans le foie, les surrénales, on peut observer de petits foyers isolés, bien délimités, qui paraissent s'étendre excentriquement à la manière de nodules infectieux. Il est intéressant de noter les réactions qu'ils suscitent autour d'eux.

En ce qui concerne les tissus épithéliaux on les voit, le plus souvent, s'effacer et disparaître. Toutefois, nous avons pu voir, dans le poumon et le rein, les cellules épithéliales vivre en symbiose avec les éléments du granulome, qui ne provoque pas d'ailleurs à distance les dégénérescences épithéliales diffuses de la tuberculose par exemple. Dans les tissus conjonctifs, les os, le granulome se développe en leur substituant ses formations. On l'a vu dans les os produire des résorptions étendues.

Notons qu'il peut susciter à distance des réactions conjonctives; nous avons observé dans le poumon, dans des zones non envahies, une réaction conjonctive considérable et le développement d'une alvéolite végétante paragrulomateuse.

A son contact immédiat, le nodule granulomateux ne provoque cependant pas, à l'ordinaire, de réaction conjonctive d'enkystement.

Un caractère remarquable des lésions est leur tendance à la diffusion, dans les ganglions et le système lymphoïde tout d'abord, où, comme l'a noté Colrat, les lésions sont toujours plus étendues qu'on ne l'avait prévu, mais aussi dans tous les appareils. Le granulome y apparaît parfois en formations de très petites dimensions (Schlagenhafer; Rössle, Heissen, Lubarsch, Josselin de Jong, Schultz, Wormbter et Puhl, Gsell), comme on l'a vu aux poumons, et comme nous l'avons vu aux plèvres où nous avons observé une véritable cortico-pleurite granulomateuse miliaire. D'autres fois et plus souvent, ce sont des nodules, des infiltrations étendues qu'à la peau, au tube digestif, on a vu s'ulcérer, et dont l'aspect rappelle, on l'a bien souvent signalé, les nodules et les infiltrats néoplasiques.

ues

du  
raît

**Localisations diverses du granulome.** — Elles sont innombrables, mais les caractères histologiques du nodule granulomateux varient peu suivant son siège. L'atteinte ganglionnaire est évidemment la plus commune, elle a servi de type à la description histologique.

ose  
en-

Parmi les localisations fréquentes, il faut faire une place aux localisations respiratoires. Les nodules pulmonaires, de dimensions variables, pouvant aller du grain miliaire (Schlagenhafer, Gsell) à la nappe massive, se développent en plein parenchyme comme aussi aux dépens des



formations lymphatiques du hile. Les nodules parenchymateux sont, de préférence, disposés autour des pédicules vasculo-bronchiques; les parois alvéolaires participent à leur formation par leurs divers éléments; la part qui revient à la cellule dite épithéliale est d'ailleurs difficile à trancher. Les bronches, comme nous l'avons souvent observé, sont envahies par une panbronchite granulomateuse, qui les dilate ou au contraire les oblitère (Letulle, Trémolières et Mousoir). L'infiltration peut créer une véritable cortico-pleurite granulomateuse de physionomie spéciale, comme nous en avons relevé deux exemples. Plus rares sont les atteintes des voies respiratoires supérieures: larynx (Grossmann, Beno, Schlemmer, Halphan, Chatellier), trachée, grosses bronches (Vogt, Fraenkel et Much, Ferrari et Cominotti, Clause).

Intéressantes sont les réactions de la « rate porphyre » sur lesquelles sont revenus récemment Curtis et Doumer, que les lésions se développent à partir des corpuscules (fait qui nous a paru fréquent), ou qu'elles naissent dans la pulpe rouge avec intervention des splénoblastes.

Le foie est souvent le siège de localisations du granulome; les espaces portes sont, d'ordinaire, le lieu de naissance des nodules granulomateux; les foyers peuvent être envahis par la sclérose qui, dans certains cas, aboutit à un véritable foie ficelé (Hepar lobatum).

La moelle osseuse, souvent riche en éosinophiles (Symmers), est fréquemment le siège de nodules tout à fait comparables aux nodules ganglionnaires.

Des lésions cutanées se constituent enfin avec les éléments caractéristiques de la lymphogranulomatose.

Des déterminations plus rares peuvent s'observer.

Le tube digestif n'échappe pas au processus granulomateux, qui atteint l'estomac et le duodénum, l'intestin, dont il envahit les tuniques muqueuses et sous-muqueuses. Les voies digestives supérieures sont assez exceptionnellement envahies, cependant Sternberg tient les lésions du pharynx pour plus fréquentes qu'on ne le dit (Dutoit, Westphal, Clause, Ziegler); elles restent rares cependant pour Fraenkel, Noegeli, Kraus, Marin. La luette (Vogt), l'épiglotte (Ziegler), l'amygdale linguale, le palais (éruptions pemphigoides, perforations) (René Bine), les lèvres (Haeckel), peuvent être gagnés par la maladie.

Le rein est assez rarement envahi, plus rarement encore la vessie ou l'uretère (Groot, Fraenkel et Much).

Le thymus (Yamasaki, Chiari, Lyon, Symmers) a été signalé comme une localisation possible, mais si l'on a vu se développer des nodules à siège thymique, la preuve histologique décisive de leur origine n'a pas été faite.

Les glandes surrénales sont parfois touchées, et la veine surrénale



subit dans certains cas la thrombose granulomateuse; l'un de nous, avec Colrat, a pu recueillir une semblable observation.

On a signalé les localisations thyroïdiennes (Mayer et Jacksch), hypophysaires (J. Bauer).

Le pancréas peut être atteint, soit de proche en proche par des coulées le long des gros canaux, soit par une infiltration interstitielle autochtone (Sloboziano). Nous avons observé un de ces cas d'envahissement pancréatique de voisinage.

Les glandes salivaires, de façon exceptionnelle, ont participé à la granulomatoze; on a décrit un véritable syndrome de Mickulicz granulomateux (Ziegler, Snegiroff, Hirsch, Fleischer, Hoeckel, V. Brunn et Jacobeus, Hirschfeld).

Les glandes génitales femelles, le paramètre et ses annexes (Luce et Schlagenhauser) sont, dans des cas très rares, le siège de nodules granulomateux.

Les muscles subissent le plus souvent un envahissement de voisinage : le psoas, les pectoraux, les intercostaux et enfin le diaphragme (Murchison; P. Chêne, R. Lifchitz, Delarue), le sterno-cléido-mastoïdien (Mousseau).

L'atteinte cardiaque se fait également parfois par propagation (Desnos et Barrié). La péricardite aiguë fibrineuse est décrite dans les observations de Nothaft et Brocks, de Deak; l'exsudat péricardique a pu en imposer pour une inflammation tuberculeuse.

Les localisations sur les organes des sens sont exceptionnelles. On a pu cependant, en dehors des atteintes orbitaires, rapporter des altérations du globe oculaire lui-même (Miller, Dutoit, Goldzieher, Hoeckel, Fleischer, Hirsch). Colrat signale également des modifications papillaires d'origine granulomateuse.

Quant aux atteintes nerveuses, elles sont le plus souvent secondaires et indirectes, et succèdent à des modifications osseuses vertébrales ou crâniennes. Eugénis, dans une thèse récente, a réuni la bibliographie de ces formes.

Innombrables sont, on le voit, les organes atteints par le processus. Signalons le fait paradoxal de l'absence de greffes sur les articulations en opposition avec la participation si fréquente des plèvres et parfois du péritoine.

\*\*

En terminant cette étude anatomique, et sans anticiper sur les conclusions générales qui trouveront place à la fin de notre rapport, nous constatons que nous n'avons pas trouvé, dans nos propres observations ou dans celles d'autrui, des raisons de mettre en cause l'unité du granu-

lome malin. Nous n'en avons pas davantage de lui décrire des formes anatomiques que leur fixité et leur constance imposeraient.

Par la variété des éléments qui entrent dans sa constitution, et plus encore par leurs réactions complexes, leur mode de groupement, leur agencement, le granulome malin témoigne d'une indiscutable personnalité, dont il faut bien convenir et qu'il est indispensable de bien connaître. Les variations que l'on y observe se marquent à toutes les périodes de l'affection et en constituent même un caractère.

Nous reconnaissons que le granulome malin, suivant l'expression de Ferrata, présente des particularités qui ne permettent pas de le confondre avec d'autres granulomes d'étiologie connue, et qu'il est plus difficile de différencier une hyperplasie aleucémique d'un lymphosarcome ou de certaines réactions inflammatoires lymphadénoïdes, qu'un tissu de Sternberg d'une autre affection systématique du tissu hématopoïétique.

## II. — ÉTUDE CLINIQUE DU GRANULOME MALIN

L'étude histologique précédente a apporté la preuve de l'individualité anatomique incontestable de la granulomatose maligne ; elle a révélé également la multiplicité de ses localisations et par là même de ses aspects. L'affection garde-t-elle par ailleurs une physionomie clinique assez tranchée pour qu'on en puisse décrire les traits essentiels ? En réalité, si le mot « polymorphisme » est le terme dont on a pu se servir pour qualifier la variété des réactions histologiques du nodule granulomateux, il s'applique également à la symptomatologie clinique elle-même ; mais à travers ses variations, les grands traits de la maladie se dégagent cependant nettement en un tableau que nous étudierons dans les pages qui suivent.

### TABLEAU CLINIQUE GÉNÉRAL DE LA GRANULOMATOSE MALIGNÉ

#### *Les grands symptômes communs.*

Différents termes ont été proposés pour désigner la maladie : granulome malin de Benda, lymphogranulomatose de Sternberg, adénie avec éosinophilie de Widal et Lesné, lymphadénome métatypique de Bezançon, Griffon et Clerc, etc. Si l'on accorde au mot adénie la signification qui s'y attache, d'adénopathie généralisée, avec splénomégalie et évolution progressive, le qualificatif d'adénie éosinophilique prurigène, donné par l'un de nous à la maladie, résume à la fois ses caractères généraux tout en signalant quelques-uns de ses traits particuliers et de ses signes distinctifs (prurit, éosinophilie sanguine ou tissulaire).

Le début n'est pas univoque, mais une des manifestations les plus souvent rencontrées à ce stade est certainement représentée par les adénopathies que nous envisagerons tout d'abord et qui font partie du groupe des grands symptômes communs dont nous allons faire une rapide étude.

#### A) LES ADÉNOPATHIES.

Leur point de départ est généralement cervical, à siège carotidien ; on y a vu la preuve de l'inoculation aux voies digestives supérieures de l'agent pathogène. L'extension se fait aux groupes axillaires, plus tardivement aux groupes inguinaux. Elle est souvent asymétrique (Aubertin). Les ganglions médiastinaux constituent une localisation d'élection ; ceux de l'abdomen et du pelvis ne semblent pas, malgré l'avis de quelques-uns (Symmers), constituer une porte d'entrée habituelle.

Les caractères des adénopathies granulomateuses sont classiques : masses bosselées, soudées par la périadénite et fixées plus fréquemment qu'on ne le dit aux plans superficiels et profonds envahis après rupture des capsules ganglionnaires ; de consistance inégale, formant parfois des blocs durs, massifs, à caractères pseudo-néoplasiques, elles ne sont jamais fluctuantes, sauf si l'infection septique intervient, ni fistulisées, sinon à la suite de biopsies ou bien en cas de bacillose associée.

#### B) LA SPLÉNOMÉGALIE.

Elle est liée en général aux adénopathies. Il est aisé de comprendre l'importance de ce signe si l'on se reporte aux données anatomiques. L'atteinte splénique est considérée comme constante par Sternberg, Colrat, Turnbull, Gillet. La thèse récente de M<sup>lle</sup> Falguière, inspirée par Nobécourt, réunit le nombre imposant de 163 cas de granulomatoses malignes ; or, les examens histologiques affirment dans 95 % des cas des lésions de la rate. Ces données surpassent tous les pourcentages antérieurs (Guggenheim, Rieux, Symmers, Scarzella). Les rares observations d'intégrité splénique au moins macroscopique (Hirschfeld ; Aubertin et Lévy) doivent être très rares si on les complète par un examen histologique minutieux. Il existe une certaine discordance entre l'atteinte anatomique et l'hypertrophie décelable, mais comme règle clinique, il faut admettre cependant l'existence habituelle de la splénomégalie. Elle serait d'ailleurs contemporaine du début de la maladie, mais ne deviendrait évidente que plus tard, au dire de Colrat ; elle peut du reste en être le premier symptôme (Fisher). Elle n'atteint pas d'ordinaire les proportions de la rate leucémique ; elle est sujette à des variations, sans toutefois « faire l'accordéon », selon l'expression de Colrat.

#### C) LA FIÈVRE ET LES SIGNES GÉNÉRAUX.

Ils sont parmi les symptômes les plus constants. On les a donnés comme

preuves de l'origine infectieuse de la maladie. A notre avis, la fièvre ne manque jamais ; la statistique de Titu Vasiliu, qui n'admet son absence que dans 10 % des cas, reste encore au-dessus de nos constatations personnelles. Si la fièvre peut, à certaines périodes, manquer, nous n'avons jamais observé de cas de granulomatose maligne dont toute l'évolution ait été apyrétique.

Les types fébriles sont polymorphes ; le plus courant affecte la forme intermittente de Pel-Ebstein, à rythme de deux à trois semaines ; le type régulièrement ondulant (Harvier) reste, pour Favre, un des plus caractéristiques ; des exceptions existent, et Sternberg cite des intervalles libres de plusieurs mois. Les ondulations fébriles coïncident souvent avec un mouvement ganglionnaire et splénique, une atteinte plus marquée de l'état général. Elles sont donc habituellement l'indice de poussées évolutives comme dans les autres maladies infectieuses (Colrat).

Plus rares sont la fièvre continue à allure typhique (Fabian), la fièvre rémittente à grandes oscillations. Exceptionnel enfin est le type inverse (Colrat).

La fièvre va ou non avec des symptômes fonctionnels : frissons, sueurs, diarrhée, vomissements, élévation du métabolisme basal.

L'asthénie et l'amaigrissement peuvent être précoces et marquer d'un caractère particulier le début du granulome.

#### D) LA FORMULE HÉMATOLOGIQUE.

La formule hématologique, à la lumière d'examens répétés préconisés par l'un de nous, apporte, en dépit de ses variations, d'utiles renseignements. Malgré les restrictions de Sternberg, qui refuse de reconnaître au granulome malin une formule caractéristique, un certain nombre de particularités hématologiques sont habituelles au cours de la maladie, et nous croyons que les « signes sanguins » du granulome malin sont de grande importance ; il en est ainsi tout spécialement de l'éosinophilie, et plus encore de la polynucléose neutrophile progressive.

L'*éosinophilie* sanguine, à la faveur de numérations multiples et échelonnées sur de longues périodes de l'affection, s'est révélée à l'un de nous comme un signe d'une fréquence certainement très supérieure au chiffre de la moitié des cas fournis par des statistiques diverses (Fabian, Ziegler, Aubertin). Le taux de l'éosinophilie est modéré. Il va de 2 à 10 %, mais est parfois beaucoup plus important (Longcope, Lacronique, Widal et Lesné, Ziegler, Glanzmann, Herz) (1). Lincoln retient même le chiffre de 58 %, et Sabrazès parle de véritables états leucémiques à éosinophiles. Il n'y a pas de parallélisme absolu d'ailleurs entre l'éosinophilie

(1) Ces noms sont cités par importance numérique du pourcentage relaté et non par ordre chronologique de noms d'auteur.

tissulaire et l'éosinophilie sanguine (Widal et Lesné, Hirschfeld); mais il est rare qu'une au moins des éosinophilies ne se rencontre pas dans la maladie.

L'*hyperleucocytose polynucléaire neutrophile* est également de constatation habituelle, puisqu'Aubertin ne la juge absente que dans 11 cas sur 100. Nous lui reconnaissons une grande importance. Le nombre des leucocytes est de 15 à 20.000 avec une proportion de 75 à 90 % de polynucléaires (Colrat); ils augmentent au cours des périodes fébriles (Colrat) et à l'occasion des suppurations par infection secondaire (Lortat-Jacob). L'*hyperleucocytose polynucléaire* peut atteindre des chiffres plus élevés (Sternberg, Hudelo et Caillau, Colrat, Eichhorst, Fraenkel, Prieur, Guggenheim, Schur), jusqu'à réaliser parfois de véritables états leucémiques avec myélocytose et lésions anatomiques caractéristiques (Glanzmann, Lubarsch, Catsaras). Ces dernières observations restent, il est vrai, exceptionnelles, et il ne nous a jamais été donné de rencontrer ces états leucémiques associés à la granulomatose.

A l'opposé, la leucopénie, souvent accompagnée d'ailleurs de po'nyucléose neutrophile, a été signalée par Ziegler, Yamasaki, Rosenfeld, Hittmair, Luce, Henlinger, Miller. Alors que Wierig en fait l'apanage des formes aiguës, et Loygue de l'atteinte des ganglions profonds, nous avons, pour notre part, constaté la leucopénie avec polynucléose relative dans des types à évolution tout à fait classiques. L'agranulocytose témoignerait d'un état grave (Cütig, Marin, Jaffé).

Contrastant avec l'*hyperleucocytose polynucléaire*, la *lymphopénie* se rencontre également couramment dans la granulomatose maligne. Elle peut faire défaut cependant au stade de début de l'affection (Reed, Bunting).

La *monocytose* (Micheli) tire son intérêt des conceptions cytologiques de Ferrata, qui y voit le reflet d'une activité particulière du système réticulo-endothélial.

D'autres éléments : les mastzellen (Lacronique, Nanta), les cellules de Sternberg (Bunting et Minot), ont pu exceptionnellement passer dans le sang.

Une *anémie* progressive et modérée est considérée comme la règle (Colrat). Elle peut s'accompagner de la présence dans le sang de réticulocytes (Fiessinger). Plus rare est l'anémie grave du type plastique, quoique pauvre en mégalo blasts (Hirschfeld). Quant à l'hyperglobulie, on ne la trouve signalée que dans une seule observation (Aubertin et Levesque).

Malgré l'opinion de Ziegler, la majorité des auteurs reconnaissent que les plaquettes sanguines existent, sinon « en quantité énorme » (Fabian), du moins en plus grand nombre que normalement (Hirschfeld, Bunting,

Aubertin). Les plaquettes manqueraient cependant dans les cas rares compliqués de diathèse hémorragique.

L'étude du plasma, l'inversion du quotient serine-globuline, l'augmentation de la vitesse de sédimentation, ont retenu l'attention de l'école italienne (Dalla Volta, Patrizzi).

#### E) SYMPTÔMES CUTANÉS. PRURIT ET PRURIGO.

Confondus longtemps dans la foule des manifestations nombreuses du granulome malin, le prurit et le prurigo méritent de prendre place au nombre des symptômes objectifs les plus importants et les plus caractéristiques.

L'un de nous (Favre) n'a cessé d'attirer l'attention sur le prurit, et l'a fait entrer dans la dénomination qu'il propose du granulome malin: celle d'adénie éosinophilique prurigène. Observé dans 3 % seulement des cas par Desjardin et Ford, dans 11 % par Ziegler, dans 24 % par Cole, dans 31 % par Burnaam et Curtis, le prurit est, en réalité, beaucoup plus fréquent : 70 % d'après nos observations. Il est seulement plus rare chez l'enfant et dans les formes aiguës de l'adulte. On doit le rechercher systématiquement, car il est parfois léger, intermittent et n'est pas accusé spontanément par les malades. Le plus souvent généralisé, il peut être limité (Favre). Parfois peu intense, il est souvent violent, atroce, féroce, résistant à tous les calmants. Il peut rester longtemps pur, sans complication de lésions traumatiques ou septiques. Ce prurit pur, que nous n'avons jamais observé dans les leucémies, les adénies tuberculeuses ou syphilitiques, le mycosis — dans ce dernier cas il accompagne les éruptions prémycosiques — constitue la réaction cutanée la plus fréquente du granulome malin (Ziegler), véritable « lymphogranulomatosis pruriginosa » (Parkes-Weber et Dove).

Le prurit peut être le premier signe du granulome précédant la tuméfaction des ganglions (Dubreuilh, Ziegler). Il apparaît d'ordinaire à la période d'état, mais peut se montrer très tardif (Dössekker). On l'a vu durable, continu, plus souvent variable, intermittent, il va et vient (Rolleston). Ses recrudescences coïncident d'ordinaire avec des poussées évolutives ; il est sans rapports constants avec les variations de l'éosinophilie sanguine (Rolleston).

La peau de ces prurigineux, à follicules pileux parfois saillants — peau d'oie plumée — (Dubreuilh, Kren), a souvent une coloration jaune grisâtre, ictéroïde (Dubreuilh, Pel Mac Nalty). Elle est souvent épaisse (Gross, Hecht). On peut observer des indurations cellulo-dermiques étendues, de consistance élastique (Arndt) ; les téguments paraissent injectés de paraffine, les plis cutanés disparaissent — peau de cire — (Favre).

Des pigmentations parfois foncées, circonscrites ou très étendues, ont



été notées (Yamasaki, Woezold, Blaschko, Ziegler, etc). La pigmentation peut être aréolaire, alternant avec des zones hypochromiques (Guggenheim, Byrom Bramwell).

Les cheveux se montrent parfois secs, cassants, décolorés (Rolleston); souvent on observe leur chute (P. Weber et Dove, Nanta et Beaubru, Colrat). La dépilation peut être rapide et massive (Favre).

Considéré comme d'ordre anaphylactique, comme dû à l'irritation par des substances toxiques du sympathique (Golay), des nerfs périphériques, du système nerveux central (Milian), la physiologie pathologique de ce prurit nous est encore inconnue.

*Prurigo.* — Bien que paradoxalement résistante (Favre), la peau présente très souvent au cours du granulome malin des lésions secondaires de prurigo, le prurit étant toujours pré-éruptif. Prurit et prurigo sont unis par les liens les plus étroits. Le prurigo lymphadénique, décrit dans le beau mémoire de Dubreuilh (1905), doit être rapporté au granulome malin (Favre). Ce prurigo, souvent pris pour un prurigo scabiei, toxique, ou pour un prurigo de Hebra, conduit fréquemment tout d'abord au dermatologiste les malades atteints d'adénie prurigène.

A côté des lésions traumatiques (excoriations, stries de grattage), on observe des papules, des séro-papules, des élevures que l'on a vues volumineuses, parfois urticariennes (Kreibich, Weinberg). Au prurigo, et dépendant comme lui du prurit, peuvent s'associer des lichénifications plus ou moins étendues (Dubreuilh, Mariani).

Le prurit et le prurigo sont aujourd'hui, nous avons la satisfaction de le constater, partout cités dans la liste des grands symptômes révélateurs du granulome malin.

#### FORMES CLINIQUES DU GRANULOME MALIN

Le granulome malin, dont on a signalé des foyers dans tous les organes, peut susciter de ce fait une foule de manifestations cliniques qui varient suivant les caprices des localisations anatomiques et s'accusent, avec plus ou moins d'éclat, sur le fond des grands symptômes communs. Le plus souvent, elles ne sont pas diagnostiquées par elles-mêmes, mais rapportées à leur véritable cause à la faveur de ces grands symptômes, d'où l'importance que nous avons donnée aux signes majeurs du granulome malin.

La variété des symptômes qui traduisent l'existence de ces foyers de dissémination, l'importance des troubles que ces localisations diverses peuvent créer, expliquent la multiplication, nous dirions volontiers la profusion des formes cliniques que l'on a décrites au granulome malin.

Bien plus que de formes cliniques, on devrait plus souvent parler de manifestations, de complications, comme nous sommes accoutumés de le faire pour d'autres affections. La liste des formes cliniques serait longue si elle prétendait être complète. Suivant le début apparent de l'affection, on a décrit des formes cervicales, axillaires, inguinales, médiastinales, abdominales. L'évolution plus ou moins rapide a fait distinguer des formes suraiguës, aiguës, chroniques. L'atteinte des divers organes a créé d'innombrables formes : pleurales, pulmonaires, médiastinales, thoraciques, abdominales, rénales, nerveuses, osseuses, cutanées, etc.

Les cadres ainsi délimités sont bien souvent artificiels. La forme abdominale, par exemple, ne tire pas seulement son intérêt de la simple localisation du granulome : sa marche est parfois aiguë, fébrile (forme typhoïde de Ziegler), ou marquée par une cachexie rapide, par des troubles fonctionnels particuliers (météorisme, douleurs, diarrhée). La tuméfaction de la rate y est souvent très marquée et la pigmentation cutanée particulièrement fréquente. Cette forme abdominale comprend, pour certains auteurs, des syndromes digestifs que d'autres décrivent à part, et dont ils font un type gastro-duodéal distinct. On voit donc que cette variété clinique abdominale, suivant le point de vue auquel on l'envisage, peut être décrite de plusieurs façons différentes. Nous pourrions faire de semblables observations à propos de beaucoup d'autres formes.

Si l'on se fonde sur les localisations anatomiques, l'on peut décrire cependant des aspects très variés plutôt que de véritables formes cliniques de la maladie. Nous envisagerons, dans une première partie de ce chapitre, les manifestations cliniques qui traduisent les atteintes locales diverses du granulome. Elles peuvent s'accuser par des signes très apparents, prédominants, occupant l'avant-scène clinique.

Le mode évolutif peut également conférer à l'allure générale de l'affection une physionomie assez particulière ; les formes évolutives seront étudiées à la suite des formes basées sur les localisations. Il restera à leur propos à envisager la question des relations entre la rapidité d'évolution et l'aspect histologique des lésions.

**Formes suivant les localisations prédominantes.** — L'étude anatomique distingue les localisations du granulome en manifestations ganglionnaires et extra-ganglionnaires. Cette séparation doit être maintenue en clinique.

#### A) LES LOCALISATIONS GANGLIONNAIRES.

Elles permettraient, nous l'avons dit, de multiplier les aspects cliniques, d'individualiser des formes généralisées, superficielles, pro-

fondes. Les localisations internes donnent lieu à des syndromes qui peuvent dominer la scène, telle l'atteinte médiastinale si fréquente, réalisant les divers symptômes des compressions intrathoraciques (paralysie récurrentielle, syndrome de Claude Bernard-Horner, etc.). Plus rares sont les types abdominaux qui, nous l'avons vu, tirent leur intérêt de leur mode évolutif. Il n'est pas jusqu'à la forme pelvienne qui n'ait fait l'objet de communications récentes, avec ses manifestations vésicales (Barbier, Gauthier et Caillau) ou sciatiques et inguino-rectales (Clément Simon). Il faut aussi mentionner le type pseudo-lithiasique par compression biliaire (Oscar Mayer, Symmers).

Intéressante enfin est la forme localisée à un groupe superficiel (Bérard et Favre) du fait des difficultés de diagnostic qu'elle soulève avec le lymphosarcome.

#### B) LES LOCALISATIONS EXTRA-GANGLIONNAIRES.

Qu'on veuille se reporter à la liste des organes atteints par la granulomatosé et l'on se rendra compte des jours multiples sous lesquels peut apparaître la maladie.

Il nous suffit de signaler, parmi beaucoup d'autres, les manifestations rares, les complications rénales ou du type amyloïde (Ziegler, Clément et Cayla, Crouzon, Aubertin), les accidents thymiques qui ont fait l'objet d'études récentes, l'atteinte amygdalienne enfin, qui prend parfois une physionomie spéciale du fait de la précession des signes pharyngés. Ajoutons encore la forme « addisonienne », depuis longtemps entrevue avant d'être expressément nommée, et dont la physiologie pathologique complexe est loin de correspondre à une atteinte surrénale constante.

Plus communs sont les aspects suivants que nous retiendrons d'avantage, à savoir :

- les formes pleuro-pulmonaires,
- les formes cutanées,
- les formes digestives,
- les formes osseuses,
- les formes nerveuses.

#### 1<sup>o</sup> Les formes pleuro-pulmonaires.

L'un de nous (Favre), le premier en France, signalait l'importance des accidents pleuro-pulmonaires, confirmée dans la suite par une série de communications (Lortat-Jacob, Louste, Legrain et Dreyfus, Clément et Cayla, Caussade et Surmont, Laubry, Marchal et Liege, etc.) et par les thèses de Sarvan, de Tassovatz, de Fortin.

Si le syndrome médiastinal va souvent de pair avec les localisations

respiratoires, les recherches récentes ont eu le mérite d'individualiser, à côté des types associés aux adénopathies (type adéno-pulmonaire de Favre et Colrat, type adéno-pleural de Merklen et Wolff), des formes cliniquement localisées à l'appareil pulmonaire pendant tout un stade initial plus ou moins prolongé. Ainsi, les observations de Ribadeau-Dumas, de Ménétrier et M<sup>me</sup> Bertrand-Fontaine, de Merklen, Wolff et Arnovlievitch, de Boidin et Hamburger, de Caussade et Surmont, de Léon Bernard, Coste et Lamy, de Cordier et Levrat, d'Achard, montrent la précession pleurale ; tandis que les cas de Blum, de Guy Albot, Philippe Decourt et Soulas, soulignent la possibilité d'un début pulmonaire. Si elles finissent par rentrer tardivement dans le cadre habituel de l'adénie éosinophilique prurigène, il n'en reste pas moins que, parfois, pendant un certain temps, la véritable nature de ces formes de la maladie peut être comme dissimulée. Par leur symptomatologie, elles donnent lieu à des aspects cliniques que Colrat a marqué par trois épithètes suivant le caractère pleural pur, broncho-pulmonaire ou tumoral de ces manifestations respiratoires.

*La forme pleurale pure* s'accompagne d'un épanchement uni ou bilatéral, remarquablement récidivant et tenace. Un malade de Merklen et Wolff subit dix thoracentèses, et la reproduction rapide du liquide est notée dans la majorité des observations publiées (Ménétrier et M<sup>me</sup> Bertrand-Fontaine, Léon Bernard, Coste et Lamy, Pruvost et Didier Hesse, Puente Duamy, F. Milan, R. Lovin et R. Ledon). Par ces caractères, la pleurésie du granulome s'apparente aux métastases pleurales rencontrées dans le cancer.

Les caractères du liquide retiré peuvent le faire, par contre, confondre avec un épanchement tuberculeux. Jaune citrin, très riche en fibrine (Ménétrier, Caussade et Surmont), l'exsudat est rarement louche ou hémorragique (Kraus), exceptionnellement chyliforme, sauf en cas de compression du canal thoracique (Benda, Voetold, Fabian, Ziegler, Brunner, Decastello, etc.) ou de tuberculose associée (Nobécourt). La purulence du contenu pleural est un signe d'infection surajoutée (Colrat, Lortat-Jacob).

L'examen cytologique révèle souvent la prédominance du nombre des lymphocytes ; Bezançon insiste cependant sur la fréquence de la « formule panachée », riche en polynucléaires et en globules rouges, mais d'aspect variable avec l'évolution. A côté des leucocytes, les éléments cellulaires sont parfois représentés par des cellules endothéliales persistant pendant la durée de l'épanchement, mais plus ou moins modifiées, vacuolaires ou à plusieurs noyaux (Caussade et Surmont). La pleurésie à éosinophiles est rare ; elle va de pair en général avec une forte éosinophilie sanguine (Clément et Cayla).

La forme broncho-pulmonaire est marquée par l'apparition de foyers de râles fixes d'engouement péri-nodulaire, accompagnés de sibilances et de ronchus (Colrat). La radiologie révèle d'ailleurs des nodules disséminés dans le poumon, exceptionnellement des images miliaries (Schlagenhauser). Les signes pseudo-cavitaires interscapulaires, la toux émetisante, les hémoptysies (Favre, Léon Tixier) ; la fièvre contribuent à prêter à cette forme toutes les apparences de la tuberculose (Sarvan). Parfois, l'allure aiguë simule un épisode pneumonique (Ribadeau-Dumas). Peut-être l'examen de l'expectoration, dont l'analyse n'a pas été assez fouillée, apporterait-il d'utiles renseignements. Caussade et Surmont, outre l'abondance des éléments desquamés de gros volume, signalent la présence possible de véritables cellules de Sternberg.

La forme pseudo-tumorale, en dehors du type infiltrant de Wessler et Greene, simulant le lymphosarcome du hile, peut demeurer purement parenchymateuse : masse unique circonscrite jouant le cancer pulmonaire. La matité, l'obscurité respiratoire, l'ombre radioscopique isolée (Colrat), à bords flous (Belot et Peuteuil), perméable au lipiodol (Albot, Decourt et Soulas), seraient autant de signes à l'acquit du granulome.

Les localisations pleuro-pulmonaires, quand elles sont dépourvues, du moins un certain temps, d'un contexte clinique suffisamment significatif, peuvent ainsi en imposer pour des accidents de nature tuberculeuse — (Ménétrier a décrit même un faux syndrome de Fernet-Bouland granulomateux), — mais aussi et parfois plus encore pour des manifestations néoplasiques.

## 2° Les formes cutanées.

Le prurit et le prurigo sont les réactions les plus communes ; ils doivent être tenus pour de véritables symptômes du granulome malin. Nous n'y reviendrons pas.

Par ailleurs, on peut observer une foule de manifestations cutanées extraordinairement polymorphes (Dössekker) qu'il est, du point de vue histologique, classique de diviser avec Kren, Arndt, en manifestations non spécifiques et en manifestations histologiquement typiques ; ces dernières seules étant proprement granulomateuses (Grosz). La séparation entre ces deux types n'est peut-être pas absolue : la notion de lésions non évoluées, de formes non mûres (Arzt et Randak), le passage de lésions du type non spécifique à la forme spécifique, tendraient à faire interpréter d'une façon moins stricte la division établie par Kren, Arndt.

Les lésions dites non spécifiques sont extrêmement variées, on a décrit des érythèmes avec papules (Rusch), des érythèmes prurigineux avec

éruptions bulleuses, pemphigoïdes, pouvant intéresser les muqueuses (B. Bloch, Hoffmann, Yamasaki, Königstein, Favre et Nicolas), des érythrodermies généralisées (Wechselmann), du purpura prurigineux (Cade et Roubier), de l'herpès fébrile (Rolleston), des éruptions scarlatiniformes (Klein), morbilliformes, eczématiformes, des hyperkératoses.

Nous avons déjà cité les œdèmes durs, les cellulodermes étendues, — la sclérodermie a été signalée par Dalla Volta, — et les pigmentations accompagnés parfois d'épaississements cutanés et d'hyperkératoses-acanthosis nigricans. (Bowen.)

On a décrit une forme addisonienne ou pseudo-addisonienne du granulome malin (Ziegler, Yamasaki, Fowler, Byrom Bramwell, Aubertin et Levesque, etc.), que l'on a vu survenir en l'absence de toute médication arsenicale ou de l'action de la radiothérapie. Elle est plus fréquente dans les formes abdominales : on a invoqué pour l'expliquer la compression du plexus solaire par des ganglions (Fowler, Nieszkowski, Byrom Bramwell). L'envahissement de la capsule surrénale est loin d'être constant ; dans un cas personnel (Favre), il existait une granulomatose péri-surrénale confluyente englobant les ganglions nerveux juxta-capsulaires.

En regard des manifestations cutanées qualifiées non spécifiques, il faut signaler les lésions granulomateuses vraies, connues depuis le travail de Grosz (1906). On en a publié un assez grand nombre de cas (Brunsgaard, Nobl, Arndt, Hoffmann, Hecht, Dössekker, Grossmann et Schlemmer, etc.). La granulomatose cutanée se manifeste par des tumeurs, des infiltrations, tantôt petites, papuleuses, tantôt saillantes, volumineuses, dures ou molles, cutanées ou parfois hypodermiques. Elles peuvent s'ulcérer (ulcus granulomateux [Arzt]). La coloration des tumeurs est variable, brunâtre, bleuâtre, rouge bleuâtre. On a observé des infiltrations étendues atteignant la face (leontiasis granulomateux).

La tumeur a pu se développer à la suite d'une application de pomade, au siège d'un furoncle (Bacher). La structure de ces lésions est celle du tissu de Sternberg, mais les cellules de Sternberg pourraient parfois manquer (Dössekker), et l'on a signalé des cas histologiquement atypiques, parfois temporairement, et qui seraient des formes intermédiaires entre les lésions non spécifiques et la granulomatose proprement dite.

La granulomatose cutanée ou muqueuse peut apparaître plusieurs mois et même plusieurs années avant tout autre signe (Arzt, Dössekker, Kren, Saafeld, Reinsbeyehn, Kladicky). A ce propos, se pose la question d'accidents primitifs d'inoculation, de chancres granulomateux, soulevée par Dössekker et récemment traitée dans un article de Nanta et Chatellier. Sous la forme d'une papule dure, d'une ulcération ou d'une tumeur d'apparence chéloïdienne, le chancre, qui peut être double, siègerait de



préférence sur la peau des membres (bras, main, talon), ou encore à la surface des muqueuses (bouche, langue). Tôt ou tard, dans les observations rapportées, apparaissent des adénopathies consécutives, et la maladie évolue suivant son mode habituel ; un seul cas, publié par nous avec J. Nicolas, s'est présenté comme un chancre cutané pur, sans généralisation ultérieure.

Si la granulomatose cutanée peut apparaître comme première manifestation de la maladie, plus souvent elle survient à la période d'état. Elle peut se développer par propagation d'un foyer ganglionnaire profond, après effraction capsulaire spontanée ou post-opératoire (granulomatose cutanée allochtone [Arzt]). Plus souvent, elle apparaît d'emblée dans la peau (granulomatose autochtone).

La question du mycosis fongoïde pourrait être ici soulevée ; nous ne pouvons nous y arrêter. Les cas anciens insuffisamment étudiés ne sauraient être utilisés. On a réuni, sous le nom de mycosis fongoïde, des cas disparates : les cas de mycosis à tumeurs d'emblée que nous avons observés étaient des sarcomes. Deux cas récents de J. Nicolas (granulomatose cutanée), que nous avons examinés, se différenciaient facilement du mycosis. Nous restons avec Arndt partisan de la séparation des deux affections (Favre).

### 3<sup>e</sup> Les formes digestives.

Connues déjà en 1913, par les travaux de Schlagenhauser, les formes digestives n'ont cependant pris place dans le cadre de la lymphogranulomatose qu'à la faveur des publications récentes.

Les localisations digestives du granulome malin nous sont aujourd'hui bien connues, grâce aux observations réunies dans les articles de Corinini, de Titu Vasiliu et de M<sup>me</sup> Nowicki (43 cas en 1930), et aux publications toutes nouvelles de Rindgal, de Redwitz, etc.

Les différents étages du tube digestif ne sont pas envahis indifféremment. Le siège œsophagien est exceptionnel (Sternberg, Hedinger) ; l'intestin grêle, par contre, constitue une zone d'élection pour le développement du granulome ; des localisations gastriques s'associent d'ailleurs fréquemment aux lésions entérales, mais le tractus gastro-duodénal est rarement pris isolément (5 cas sur 39 observations réunies par Vasiliu, cas de Steindl, de Froboese). Le gros intestin, le cæcum, la valvule iléo-cæcale (Goedel), le colon sigmoïde (Apfelbath, Süssig), le rectum, peuvent participer au processus. Les lésions sont le plus souvent multiples.

Les aspects cliniques variés s'expliquent bien par la diversité des lésions anatomiques. Le plus souvent, ces lésions ont l'aspect d'ulcères-cancers ; parfois très térébrantes, elles provoquent des réactions péritonéales ou des perforations, voire même des anastomoses spontanées

d'anses voisines (Josselin de Jong). Dans certains cas, des rétrécissements linitiques, quelquefois si serrés qu'ils n'admettent pas une sonde filiforme (Groot), cartonnent les parois du conduit dont les surfaces se godronnent comme des « circonvolutions cérébrales » (Vasiliu). Enfin, de véritables tumeurs de la grosseur d'une mandarine bossellent le tractus. Les ganglions satellites sont généralement envahis, mais la diffusion aux autres groupes reste plus rare que dans les autres formes de granulomateuse.

La diversité des altérations anatomiques et de leurs localisations, rendent compte du polymorphisme clinique.

L'estomac est-il intéressé, très souvent la symptomatologie rappelle alors celle du cancer ou de l'ulcéro-cancer (Vasiliu) ; anorexie, les douleurs épigastriques, l'hypochlorhydrie, le mauvais état général, l'amputation radioscopique d'une partie de l'estomac, le retard d'évacuation gastrique, peuvent aiguiller le diagnostic à tort, et l'examen macroscopique opératoire ne suffit souvent pas à le redresser; il faut attendre l'examen histologique pour se rendre compte de l'erreur. Parfois les hématomésés, les douleurs post-prandiales, rappellent celles de l'ulcus. Enfin, dans certaines observations, les symptômes sont ceux d'une sténose pylorique : les vomissements, l'aspect linitique ou la dilatation à l'examen radioscopique confirment cette hypothèse.

Dans d'autres cas, l'atteinte intestinale réalisera l'aspect d'une entérite tuberculeuse avec diarrhée, ou tout au contraire, d'une sténose avec sub-obstruction; parfois le tableau de l'invagination (Hoffmann) se déroulera au complet; les hémorragies intestinales, quelquefois mortelles, ont été signalées. Dans quelques observations, le volume de la masse granulomateuse en impose pour un cancer abdominal, et conduit à l'intervention chirurgicale (Catsaras et Georgantas, Eberstadt, Steindl, Süssig, Gædel).

Enfin les accidents péritonéaux aigus, à type de perforations spontanées, peuvent entrecouper l'évolution.

Les formes digestives vont-elles avec un tableau spécial de l'adénie ? La formule hématologique présenterait, au dire de Noegeli, des modifications caractéristiques; la leucopénie et la chute de l'éosinophilie traduiraient l'existence des localisations digestives; il semble, qu'avec Coronini, il faille mettre en doute cette opinion. D'un beaucoup plus grand intérêt est le fait, qu'au cours des atteintes digestives, la diffusion du processus ganglionnaire semble, au moins pour certaines observations, plus réduite que dans les autres manifestations viscérales de l'affection; les cas de Vasiliu, de Steindl, de Frøbæse, de Gædel, ont pu permettre des exérèses totales et même des survies dont les délais d'observation sont encore, il est vrai, trop courts (Vasiliu, Steindl, Frøbæse).

4<sup>e</sup> Les formes osseuses.

Ziegler, dès 1911, signalait les formes ostéopériostiques niées plus tard par Lacronique et Guggenheim. Colrat, un des premiers en France, en rapporte une observation. Par la suite, de nombreuses publications paraissent sur le sujet. On les trouve exposées dans la thèse récente de Kimpel.

La fréquence des manifestations osseuses est variable suivant les statistiques : 4 cas sur 21 (Voorhoeve), 4 cas sur 33 (Kimpel), 4 cas sur 95 (Dresser). Elle semble réduite si on la compare au pourcentage positif, atteignant 50 %, des constatations microscopiques de Ziegler, de Symmers, de Mousseau. Askanazy explique très justement cette discordance par l'exiguïté fréquente de petits foyers gélatineux, jaunâtres ou jaunes verdâtres, qui peuvent échapper même à l'autopsie si l'examen n'est pas très soigné.

La localisation la plus courante a pour siège le rachis, dans près de la moitié des cas (Parkes-Weber, Askanazy et Valette, Louste, Thibaut, Vallière-Vialeix, Belot et Nahan, Sicard et Coste, Belot et Gastaud, Kimpel, Terplan et Mittelbach). L'atteinte sternale vient en second lieu (Colrat, Louste, Lortat-Jacob, Belot et Nahan, Aubertin, Terplan et Mittelbach), puis se classent les altérations sacro-iliaques (Pfahler et Bayle, Herendeen), suivent le siège crânien (Parkes-Weber, Holmes), enfin les lésions scapulaires (Pancoast), métatarsiennes (Stern), du condyle fémoral (Herendeen). Les os spongieux sont, on le voit, atteints électivement.

Kimpel insiste sur le fait que les altérations osseuses ne se rencontrent qu'à une phase avancée d'extension ganglionnaire et souvent après plusieurs séries d'applications radiothérapiques. Cette règle souffre de nombreuses exceptions (Favre).

Le mode d'invasion de l'os explique l'apparition parfois tardive de la complication; l'envahissement, en effet, est souvent consécutif à une propagation directe ayant son point de départ dans des adénopathies voisines; elle se fait, par exemple, au rachis dans les régions riches en ganglions : région cervico-dorsale, région dorso-lombaire, sacro-iliaque. L'atteinte est souvent latérale et comprend plusieurs vertèbres contiguës. L'inoculation médullaire directe reste cependant possible (corps vertébral, sternum). Une fois constituées, les lésions granulomateuses ne diffèrent pas de celles que l'on rencontre dans le ganglion; l'os est profondément modifié; des cavités peuvent se creuser dans le corps vertébral (Askanazy et Valette); elles sont comblées de masses granulomateuses. Sous l'influence de la radiothérapie, les lésions peuvent évoluer vers la fibrose dense, voire même la reconstruction osseuse (Belot).

Ces caractères permettent de comprendre l'aspect clinique et surtout

radiographique. Parfois, du fait des conditions de voisinage, les lésions osseuses latentes ne se révèlent indirectement que par une séméiologie d'emprunt; les symptômes sont ceux d'une affection neurologique, par exemple : troubles radiculaires tant moteurs que sensitifs, avec signes de compression médullaire associée; manifestations jacksoniennes. Quant à l'examen local, il montre dans quelques cas une saillie révélatrice, souvent notée à la région sternale. L'atteinte rachidienne s'accompagne plus rarement et plus tardivement de gibosité que dans le mal de Pott, mais il existe précocement de la contracture et de la rigidité de la colonne.

La radiographie permet de reconnaître la lésion à des signes caractéristiques. L'aspect diffère suivant que l'atteinte s'est réalisée par propagation, avec prise de plusieurs vertèbres et érosions osseuses allant se dégradant de la périphérie au centre, ou qu'il s'est agi d'une métastase isolée dans un corps osseux unique. Les altérations constituées montrent une alternance de zones claires et sombres ou révèlent de véritables lacunes.

Ajoutons que les fractures spontanées peuvent être le fait d'une lésion granulomateuse (Beitzke).

Il faudrait faire entrer, parmi les manifestations osseuses non spécifiques de la granulomatoze, l'ostéoporose généralisée contemporaine du stade cachectique; enfin, l'ostéopathie hypertrophiante pneumique, signalée au cours de rarissimes observations de la forme médiastinale de la maladie (Parkes-Weber, Canculescu, Eschenazy et R. Hirnlt).

##### 5° Les formes nerveuses.

Dernières venues dans la nosographie du granulome malin, elles sont aujourd'hui classiques. Colrat, dans sa thèse, en signalait le premier cas français, et depuis, des monographies importantes nous ont apporté la liste des observations que l'on en a recueillies, une soixantaine environ : Le dernier travail d'ensemble est la thèse de Cimon Eugenis (novembre 1929), que nous avons inspirée sur les manifestations cérébro-médullaires de l'adénie éosinophilique prurigène.

Ces accidents nerveux sont des plus variables : troubles cérébraux et médullaires, paralysies du type périphérique ou névralgies dues à la compression des troncs nerveux par des ganglions, troubles vasomoteurs, diabète insipide par lésions de l'hypophyse (Sternberg). Tous sont des manifestations nerveuses du granulome malin. Nous bornerons cette étude de synthèse aux seuls accidents cérébro-médullaires.

Ainsi limitées, ces manifestations sont encore des plus variées, car leur substratum anátomo-pathologique est des plus capricieux.

Le névraxe, qu'il s'agisse de la moelle ou de l'encéphale, malgré ou à

cause de son système d'enveloppe osseuse ou méningée, peut être atteint de plusieurs manières.

Le tissu granulomateux, venu de l'extérieur, peut passer à l'intérieur de la boîte osseuse par les orifices physiologiques, trous de conjugaison ou de la base du crâne.

Le granulome malin peut atteindre, nous l'avons vu, l'os lui-même, soit par contiguïté érodant alors le plan osseux, soit par une sorte de modalité métastatique.

Le tissu cellulo-graisseux extradure-mérien, particulièrement celui de l'espace épidural, peut être le siège du granulome.

Toutes ces modalités réalisent une compression du névraxe sous-jacent protégé par ses enveloppes méningées.

Mais les méninges peuvent être atteintes elles-mêmes par le granulome malin. La dure-mère est alors le siège d'infiltrats diffus ou localisés, qui réalisent autour de la moelle une pachyméningite en virole. Parfois même, il s'agit de véritables nodules isolés uniques ou multiples, qui se comportent comme de véritables tumeurs méningées. Mais presque toujours, la dure-mère, probablement à cause de la structure et de la disposition de ses trousseaux fibreux denses, constitue une barrière infranchissable au granulome, et les méninges molles ne sont qu'exceptionnellement envahies.

Tous les cas précédents comportent donc une atteinte granulomateuse des enveloppes osseuses ou méningées et des altérations non spécifiques par compression du névraxe sous-jacent.

Le tissu nerveux peut-il être atteint directement par le granulome malin ?

Certains auteurs, avec Schaeffer et Horowitz, après les observations de Deverentz-Forest, d'Allan et Blacklock, se demandent si le granulome malin, par ses toxines, la cachexie ou l'anémie qui l'accompagnent, n'est pas susceptible de donner des scléroses médullaires combinées analogues à celles qui ont été décrites dans l'anémie pernicieuse.

Il est également intéressant de savoir si le granulome malin est susceptible de se généraliser dans le névraxe même, et si le tissu nerveux peut en être le point de départ.

Le nombre des observations avec atteinte granulomateuse du névraxe est restreint.

Pour le cerveau, citons l'observation d'Hecker et Fisher (1921), nodule dans le centre ovale; de Ziegler, noyau dans le lobe frontal; de Colrat (1921), nodule dans le lobe occipital. Dans le cas de Sternberg, c'est la face postérieure de l'hypophyse qui est envahie. En ce qui concerne la moelle, les observations de Nouné et de Walthard sont discutables, et

seule celle d'Urecchia et de Goia doit être retenue comme infiltration granulomateuse de la moelle elle-même, dans le cordon postérieur.

Il semble donc que les enveloppes méningées dures-mériennes constituent une barrière presque infranchissable au granulome malin, et que l'infiltration spécifique granulomateuse du tissu nerveux soit une exception. Rien ne s'opposerait théoriquement à cette atteinte, mais la pauvreté du tissu nerveux en éléments conjonctifs ou réticulo endothéliaux est probablement la raison de cette rareté. Signalons en passant que l'étude de tels cas, par les colorants de la mésoglie, pourrait nous permettre de voir comment elle se comporte dans cette affection, et apporterait des arguments nouveaux dans la discussion de sa nature mésodermique ou réticulo-endothéliale.

Cette rareté de l'atteinte spécifique du tissu nerveux nous fait prévoir que les manifestations nerveuses du granulome malin sont bien plus des accidents nerveux au cours de l'évolution d'une adénie éosinophile prurigène que des formes nerveuses primitives.

Les manifestations cérébrales sont relativement rares : 12 cas sur les 66 observations rapportées par Eugenis. Elles n'ont aucune séméiologie particulière, elles peuvent réaliser tous les tableaux des généralisations néoplasiques intracraniennes : coexistence de lésions osseuses, signes de localisation, signes d'hypertension intracrânienne. Rien en dehors des altérations osseuses décelables à la radiographie ne permet de dire s'il s'agit de propagations méningées, — cas le plus fréquent, — avec lésions spécifiques de compression cérébrale, ou bien s'il s'agit de noyaux granulomateux intracérébraux, hypothèse à vrai dire exceptionnelle.

Les manifestations médullaires prennent l'aspect d'un mal de Pott ou d'un néoplasme rachidien si les lésions des corps vertébraux entraînent des symptômes rachidiens : les images radiographiques ont alors des caractères spécifiques bien décrits dans la thèse de Kimpel.

Si les lésions méningées sont diffuses, c'est le tableau de la compression médullaire par pachyméningite, et le lipiodol ne permettra pas de faire à lui seul le diagnostic. Rien non plus dans les caractères neurologiques ne sera spécifique du granulome malin.

Dans certains cas enfin, où l'atteinte méningée est plus localisée, tout ferait croire, de par la seule séméiologie neurologique, à une compression médullaire par tumeur méningée ou radiculaire primitive.

Mais dans tous ces cas, on peut observer, par ailleurs, les signes cardinaux plus ou moins complets du granulome malin en évolution. Ce sont eux qui donnent l'explication d'un tableau neurologique parfois très impressionnant, qui va dominer la scène clinique.

Des formes nerveuses primitives, où les signes neurologiques seraient



les premiers en date, en l'absence de tout symptôme du granulome malin, existent-elles ?

Nous n'avons trouvé aucune observation de manifestation cérébrale remplissant ces conditions.

Parmi les observations à séméiologie médullaire nous pouvons discuter les suivantes :

Dans le cas de Shore et Youg (1924), la malade présentait un mauvais état général avec fièvre et quelques ganglions inguinaux. L'observation de Walthard ne comporte qu'une autopsie incomplète. Le malade de Neuberger ne fut suivi que trop peu de temps. Un des malades de Quisburg avait eu du prurit et présentait une grosse rate au moment où la paralysie s'installa. Dans celle de East et Lightwood (1925), les signes médullaires n'ont précédé que de quelques jours seulement l'adénopathie cervicale.

Dans l'observation de Bériel (1927), la paraplégie aurait paru quelques semaines avant l'adénopathie cervicale et le prurit.

Dans le cas de Gerstmann (1913), le diagnostic de pachyméningite chronique fut fait à l'intervention. La nature granulomateuse ne fut reconnue qu'à l'autopsie. Dans le cas de Nonne (1911), la nature granulomateuse des lésions dure-mériennes ne fut établie qu'à l'autopsie.

Ces quatre observations sont donc seules à retenir; les deux dernières peuvent être discutées, car à cette époque la séméiologie du granulome malin n'était peut-être pas encore suffisamment précisée.

Nous croyons donc que la notion de forme nerveuse primitive du granulome malin est très discutable, même en restant dans le domaine purement clinique. La connaissance de plus en plus précise des signes cardinaux du granulome malin diminue le nombre de ces formes dites primitives, pour ne laisser que la notion d'accidents nerveux au cours de l'évolution de l'affection.

La description de ces manifestations nerveuses n'a pas qu'un intérêt dogmatique. Il semble, par contre, que les lésions granulomateuses du rachis ou des méninges soient assez sensibles aux rayons X. Sans vouloir, comme Guisburg, faire de la radiographie une pierre de touche du diagnostic, les observations de cet auteur, celle de Bériel, montrent que l'on peut, par cette thérapeutique, retarder l'évolution fatale et rendre un peu moins sombre le pronostic immédiat des manifestations nerveuses du granulome malin.

**Formes d'après l'évolution.** — Les formes décrites précédemment tiraient leur individualité séméiologique des localisations anatomiques prédominantes de la granulomatose maligne. La marche de l'affection est-elle en relation avec des formes anatomiques particulières ? En d'autres termes,

la rapidité d'évolution, les conditions de guérison correspondent-elles à des aspects anatomiques particuliers ? Des réponses diverses conviennent à chacune de ces questions.

### 1° FORMES D'APRÈS LA RAPIDITÉ D'ÉVOLUTION

On connaît l'évolution habituelle de la granulomatose maligne, on sait qu'aussi bien cliniquement qu'anatomiquement une des caractéristiques de cette maladie est la variabilité des symptômes, sujets à des retours coïncidant avec des poussées évolutives suivies de rétrocessions plus ou moins longues. L'étude de la fièvre en a fourni un exemple frappant.

Malgré cete marche ondulante, l'évolution est implacable, et soit du fait de la cachexie, soit du fait des complications locales, la terminaison mortelle est de règle. La mort se produit ordinairement dans un délai de deux à six ans (Colrat, Hirschfeld, Symmers, Vasiliu, Aubertin); elle peut être beaucoup plus lointaine (Reed, Schiffner, Mayer et Schwartz, Weishaupt, During, Clément et Cayla, Marsch). Stockman signale une survie de vingt ans.

La radiothérapie ne serait pas étrangère (Sternberg), malgré certains avis contradictoires, à la prolongation du terme.

Il est, par contre, des formes galopantes qui évoluent en quelques mois (Parkes-Weber, Ziegler, Peiser, Beitzke, Hirschfeld et Isaac, Moritz, Vogt, Klein Heissen, Ferrari et Cominotti, Menko, Bing, Weber et Andrew's, Wilkinson, Alpern, Gibbson, Schiffner, Loygue, Marin, Hertz, Warrington, Jeanselme et Marchal, Dufourt, Bernheim et Delore, Farkas). Il a été même signalé des types à marche suraiguë tuant en treize jours dans le cas de Brunner. Ces observations à évolution rapide peuvent affecter l'allure de véritables septicémies ou d'ictères graves (Loygue et Clarion); mais très souvent elles sont le fait d'une localisation anatomique spéciale et élective de la granulomatose aux ganglions rétro-péritonéaux, réalisant les formes larvées ou typhoïdes de Ziegler, de Fraenkel et Luce, la forme splénomésaraïque d'Isaac et Hirschfeld. Les douleurs abdominales, le ballonnement masquant les adénopathies profondes, la grosse rate parfois d'ailleurs bosselée (Dufourt, Bernheim, Delore), la diarrhée et les troubles gastro-intestinaux associés, dans certains cas la fièvre récurrente à type de rechutes (Rosenthal), en imposent pour la dothienenterie. L'allure aiguë de ces formes abdominales profondes suggère à Ziegler l'hypothèse d'un début latent prolongé écourtant d'autant la phase séméiologiquement manifeste. L'anémie, la leucopénie, la diazo-réaction positive, accompagneraient souvent ces types à évolution rapide. Le jeune âge du sujet semble sans relation avec la marche de la maladie

(Nobécourt, Weill, Mouriquand, Sédaillan), quoique Terplan et Mittelbach estiment les formes rapides plus fréquentes chez l'adulte.

Il ne nous a pas paru possible d'établir une relation entre des formules histo-pathologiques particulières du granulome malin et l'évolution plus ou moins rapide de la maladie. Tel malade, mort en deux ans, était porteur de lésions anatomiques se rapprochant des formes décrites sous le nom de pseudo-néoplasiques; inversement, tel autre sujet, terrassé en quelques mois, présentait un type histologique scléro-inflammatoire riche en tissu fibreux. Jusqu'à plus ample informé, la biopsie ne permet pas de prévoir les délais et la marche de l'évolution clinique.

## 2<sup>e</sup> FORMES D'APRÈS LES COMPLICATIONS ÉVOLUTIVES

De multiples complications peuvent interrompre le cours de la granulomatose : amylose, infections associées. Ziegler affirmait que la moitié au moins des sujets atteints de lymphogranulomatose mouraient d'infections intercurrentes qu'il rendait responsables des foyers nécrotiques révélés par l'histologie. Les infections aiguës, parfois rencontrées comme complications au cours de l'évolution clinique, retentissent-elles sur la structure anatomique du granulome ? Un de nos malades, mort d'érysipèle, avait une formule histologique remarquablement pauvre en cellules de Sternberg demeurées de petit volume, et extrêmement riche en éléments inflammatoires; mais il est difficile de conclure d'un seul cas.

Deux complications évolutives sont, du point de vue anatomo-clinique, d'un particulier intérêt et méritent une mention spéciale; nous voulons parler des associations tuberculeuses fréquemment signalées et des évolutions sarcomateuses plus rarement décrites.

### a) Formes compliquées de tuberculose.

Sternberg, sur 13 cas de lymphogranulomatose, trouve 8 fois une atteinte tuberculeuse de divers organes. Ziegler, en 1911, considérait que 25 % des malades porteurs de granulomatose maligne mouraient de bacilliose. Partant de ces constatations, Sternberg fit des deux processus associés une maladie, tandis que Ziegler maintenait entre eux une distinction radicale et expliquait déjà l'éclosion tuberculeuse par une faillite des défenses réticulo-endothéliales. La discussion était ouverte, elle l'est encore aujourd'hui. Un nombre de plus en plus considérable de cas mixtes ont fait l'objet de publications récentes tant à l'étranger (Heisslein, Rüdtsit, etc.) qu'en France (comptes rendus de ces dernières années des sociétés médicales des hôpitaux de Paris, de Lyon, etc.) : sur 29 observations, Terplan et Mittelbach trouvent 8 fois des lésions anatomiques tuberculeuses. Malgré l'apparente fréquence de l'association

des deux maladies, Willis S. Lemon, dans un article paru dernièrement, fait la remarque que les radiographies systématiques et les autopsies complètes des sujets atteints d'affections quelconques révèlent si souvent des lésions tuberculeuses que le pourcentage, prétendu élevé, de productions bacillaires dans le granulome malin ne semble pas, en réalité, supérieur à la normale. Sur 191 films thoraciques de sujets porteurs de granulomatose maligne, l'auteur ne relève que 8 cas de tuberculose évidente; sur 191 épreuves semblables chez des malades atteints d'infections diverses. Lemon note 17 images tuberculeuses certaines. On voit à quel point la question est controversée.

Les organes où les deux processus entrent en combinaison sont tout particulièrement les ganglions (G. Marchal, J. Moussour et Tchou, Noël Fiessinger et Cattin, Rudsit); vient ensuite l'appareil pleuro-pulmonaire (Hudelo, Rabut, Kerplan et Ragonneau, Coyon et M<sup>lle</sup> Brun, Bezançon, Duruy et Delarue, Dumas, Bernay et Boucomont, Codvelle); la rate enfin est un siège d'élection (Boidin et Hamburger, Bezançon); le foie peut présenter des productions des deux ordres (Terplan et Mittelbach).

La diversité des modes d'association des deux sortes de lésions est d'ailleurs extrême, selon qu'elles existent isolées dans des organes séparés, ou se rencontrent côte à côte dans les mêmes organes. Un exemple de ces sortes de formations contiguës nous fut fourni avec une particulière netteté par l'examen d'une rate, où les plages granulomateuses se cantonnaient aux corpuscules lymphoïdes, mais étaient entourées d'une couronne de follicules tuberculeux développés dans la pulpe rouge. Plus intéressants encore sont les « nodules intriqués », où le mélange de lésions est si intime que, dans un même champ d'immersion, se retrouvent réunies des cellules de Sternberg et des cellules de Langhans riches en bacilles (Bezançon, Duruy, Delarue et Fouquet, Cordier et Croizat). Il semble que, dans ces formations mixtes, les lésions composent entre elles; le granulome prend l'allure plus inflammatoire, les cellules de Sternberg sont souvent plus rares et de plus petit volume, les nappes tuberculeuses moins extensives. Dans les portions scléreuses du granulome, seules quelques cellules géantes persistent, et les nappes caséuses tendent souvent à disparaître. L'observation publiée par Cordier et l'un de nous rend bien compte de l'union intime que peut réaliser le mélange des deux types de lésions, puisqu'on y relève des nodules intriqués dans le poumon et dans la rate; un foyer granulomateux, un abcès froid potifique et un foyer mixte échelonnés le long du rachis; enfin, des nodules séparés des deux variétés dans les ganglions et le foie.

L'aspect clinique est commandé, en partie, par la localisation des lésions associées, mais aussi par l'ordre de précession des manifestations de l'un et l'autre type.

Le plus souvent, la tuberculose ne fait son apparition clinique qu'au cours d'une phase déjà avancée de la granulomatoase, et c'est brusquement que se déclarent les signes d'infection tuberculeuse. Ils peuvent être réduits, d'ailleurs, à des données radiographiques ou bacilloscopiques (Hudelo, Rabut, Kerplan et Ragonneau, Dumas, Bernay et Boucomont). Plus bruyant est le début inopiné d'une méningite chez le malade de Noël Fiessinger et Cattan, seule la fistulisation d'une plaie de biopsie ganglionnaire avait, jusque-là, pu faire suspecter une complication tuberculeuse. Parfois, rien ne trouble cliniquement l'évolution de la granulomatoase, et cependant l'autopsie dévoile des lésions jeunes et évolutives de tuberculose; il en est ainsi de l'éclosion granulique signalée dans l'observation de Codvelle.

C'est plus rarement que l'on assiste au développement de la granulomatoase au cours d'une tuberculose antécédente ancienne et avérée; c'est le cas du malade de Marchal, Moussoir et Tchou, vieux tousseur à sommets fibreux, chez lequel on voit apparaître des adénopathies médiastines et abdominales de nature granulomateuse. Dans l'observation de Cordier et l'un de nous, une jeune femme se plaint depuis deux ans d'un point de côté droit, elle n'est examinée qu'à cette date, et l'extension des lésions commande la collapsothérapie par pneumothorax, insuffisant d'ailleurs à comprimer une vaste caverne para-hilaire. Les premiers signes d'adénie (adénopathie, grosse rate, prurit) ne se dessinent qu'un an après l'installation du pneumothorax thérapeutique, ils évoluent ensuite à la manière classique et se compliquent tardivement d'une généralisation mixte au rachis. L'autopsie révèle les lésions diffuses et jumelées rapportées plus haut; la caverne droite est ancienne, et son aspect anatomique indique sa précession nette sur les lésions granulomateuses; des îlots broncho-pneumoniques, de poussée récente, se rencontrent, par contre, disséminés dans d'autres portions du parenchyme. Dans certaines observations, la tuberculose ancienne ne fait sa preuve qu'à l'autopsie, sous forme, par exemple, de vieilles lésions fibreuses des deux sommets (Coyon et M<sup>me</sup> Brun).

Tels sont les divers aspects cliniques que peuvent revêtir les formes associées de tuberculose et de granulomatoase; il est à retenir que la plupart des protocoles signalent des lésions récentes tuberculeuses, qu'il y ait eu ou non des signes de bacilliose ancienne antérieure à la granulomatoase. Cette remarque vient à l'appui de l'opinion de Rist, qui fait, de ces poussées récentes, la conséquence du remaniement intense subi par le système réticulo-endothélial bouleversé par le granulome. L'appareil lymphatique en particulier, si souvent recéleur de bacilles nés d'inoculations anciennes, est mis en état de moindre résistance, alors que les perturbations locales amenées par le granulome favorisent les embolies

et les disséminations septicémiques. Cette explication, admise assez généralement, fait de la tuberculose une complication évolutive du granulome, mais l'on conçoit que l'intrication parfois si intime des deux maladies ait pu incliner beaucoup d'auteurs à attribuer aux deux processus une origine unique.

b) *Formes compliquées de lymphosarcome.*

A l'encontre des observations si fréquentes de tuberculose compliquant l'évolution du granulome, les cas de lymphosarcome associés à la granulomatose sont d'une exceptionnelle rareté, et ne tirent leur intérêt que d'un point de vue histogénétique. Les protocoles anatomiques mériteraient d'ailleurs une révision que l'absence de détails rend souvent difficile.

Pappenheim avait admis la possibilité de cette association; l'ancienne observation de Mullern et Grossman, et les cas récents de Levin, tendraient à établir son existence. Ce dernier auteur aurait pu voir les deux aspects anatomiques voisiner dans une même biopsie de l'amygdale ou encore apparaître dans des prélèvements successifs. Il est nécessaire de rappeler qu'il y a peu de temps encore, des cas indiscutables de granulomatose maligne étaient qualifiés « lymphadénomes métatypiques, sarcomes ganglionnaires primitifs, endothéliomes lymphatiques » (Cf. les figures 99, 100, 105, 106, du *Traité du sang* de Gilbert et Weinberg, t. I, Baillière, éditeur).

L'aspect atypique, si particulièrement accusé parfois, est aujourd'hui bien connu, sans qu'on songe à l'interpréter comme relevant d'une évolution, d'une complication néoplasique du granulome.

Les cas rapportés de granulomatose compliquée de sarcomatose ne doivent être admis, on le conçoit dès lors, qu'avec des réserves formelles.

Il faudrait rapprocher de ces formes à évolution néoplasique les états leucémiques qui nous ont arrêté plus haut au chapitre hématologique.

Enfin, la coexistence d'un épithélioma (sein) et de la granulomatose maligne, constatée dans un cas par Sternberg, est considérée par lui comme purement fortuite. Terplan et Mittelbach rapportent une observation plus complexe encore ou s'associaient au granulome des lésions de carcinome et de tuberculose pulmonaires.

3° FORMES A ÉVOLUTION LOCALE SANS GÉNÉRALISATION  
ET FORMES CURABLES.

Le pronostic habituel de la granulomatose maligne est, nous l'avons vu, fatal. Existe-t-il des exceptions à cette règle? La réponse à cette question est évidemment d'un intérêt capital. Elle touche à un second



problème l'existence de formes localisées pures du granulome exemptes de généralisation. Nous l'envisagerons tout d'abord.

On sait qu'au moins cliniquement le granulome malin peut, pendant une période parfois longue, se cantonner à un appareil. Il est néanmoins habituel qu'il se généralise tôt ou tard. Nous avons rencontré, chemin faisant, des exemples d'évolution locale temporaire, en ce qui concerne en particulier les accidents pleuro-pulmonaires précoces et les manifestations cutanées et digestives. Existe-t-il des formes indéfiniment localisées ? Paltauf signale un cas d'adénopathie cervicale qui resta limité à cette région pendant toute la durée de l'affection, terminée d'ailleurs par une amylose généralisée. De même, Bérard et Favre ont apporté une observation de granulomatose cervico-axillaire sans extension à d'autres groupes ganglionnaires que le groupe primitivement envahi. Du point de vue des manifestations extra-ganglionnaires, l'étude des formes spléniques est particulièrement instructive et témoigne de la difficulté ordinairement rencontrée d'affirmer une localisation pure de la granulomatose. Les formes spléniques sont, en effet, à l'ordre du jour : elles ont retenu tout particulièrement l'attention des auteurs. On a décrit des cas à symptomatologie splénique prédominante (Ziegler, Lorenzini, Symmers, Wade, Mellon, Dietrich, Colrat, Harvier, Curtis et Doumer, Mamerto Acuna et Alfredo Casaubon, Fernando Strada et Antonio Navara, Aubertin et Lévy, Mondon et Duliscouet, P.-E. Weill, Bezançon, Faure-Beaulieu et M<sup>lle</sup> Brun). La rate, très volumineuse, parfois douloureuse, se rapproche par ses dimensions de la rate leucémique, atteint l'ombilic (Guggenheim, Prieur, Nobécourt), voire même l'épine iliaque antéro-supérieure (Curtis et Doumer) ou le pelvis (Symmers). L'ascite fait défaut, mais il existe un certain degré de circulation collatérale; s'il se joint aux symptômes précédents un état anémique, l'on peut croire à un syndrome de Banti (Parkes-Weber, P.-E. Weill). L'anémie est en général modérée, mais peut arriver au chiffre de 1.664.000 (Mondon et Duliscouet). La leucopénie ordinairement rencontrée n'est pas constante (Curtis et Doumer, Mondon et Duliscouet). L'éosinophilie manque souvent, mais elle atteint parfois des chiffres élevés (27 % : Achard, Bariety, Desbuquois). Ce syndrome splénique, qui apparaît ainsi plus ou moins isolé, a posé la question de l'existence de formes liénales pures, mais l'on ne peut retenir qu'un très petit nombre de cas où la splénomégalie apparaît réellement, du moins cliniquement et opératoirement strictement isolée; les constatations d'autopsies manquent souvent, d'ailleurs, dans ces dernières observations (Symmers).

La même difficulté se retrouve à propos des formes digestives. Vasiliu insiste à juste titre sur le caractère souvent limité et local des lésions gastro-duodénales et entéromésentériques. Les succès rapportés après

exérèse opératoire (Vasiliu, Steindl, Froboese), dont l'un avec un recul de deux ans, sont évidemment particulièrement troublants. Leur délai d'observation reste, il est vrai, encore trop court pour permettre une affirmation.

L'on a pu décrire un type mammaire localisé (Pebrignani), mais qui reste très contestable.

La notion de formes pures serait évidemment d'une importance capitale pour le pronostic, puisqu'à la faveur d'une intervention chirurgicale suffisamment précoce il serait possible, dans certains cas, d'espérer l'arrêt de la marche à la cachexie ou à la généralisation. Cette remarque concerne surtout les formes extra-ganglionnaires : les curages ganglionnaires, même les plus consciencieux, ont toujours été suivis de récidives, ainsi que le prouvent les statistiques chirurgicales. La radiothérapie a à son actif un cas de guérison maintenu après neuf ans (Klewitz et Sullie); l'arsenothérapie revendique le cas de Noegeli, dont l'authenticité n'a malheureusement pas le contrôle de la biopsie.

Après cet aperçu d'ensemble groupant les cas publiés de formes pures et surtout les cas de guérisons, on doit reconnaître que l'on manque de critérium sûr pour en affirmer l'existence. Nous avons eu l'heureuse fortune d'observer un cas unique dans la littérature d'une localisation cutanée pure suivie de guérison certaine. Il mérite d'être analysé.

Un pharmacien se pique avec une épine au creux poplité; peu de temps après se développe, au siège de la piqûre, une petite tumeur cutanée de la grosseur d'une noisette, qui s'ulcère et que l'on diagnostique sarcome. L'exérèse est pratiquée, la biopsie ne laisse aucun doute sur le diagnostic de granulome malin (cellules de Sternberg typiques, éosinophiles, polymorphisme cellulaire, nécroses fibrinoïdes, etc.), et cependant, vingt ans après, il n'y a pas trace de récidive ni de généralisation.

A propos de cette observation d'inoculation cutanée, nous rappelons que la pénétration par les muqueuses, la muqueuse digestive en particulier, a été par ailleurs soutenue par nombre d'auteurs. Les muqueuses respiratoires, le poumon (Terplan et Mittelbach), pourraient servir de porte d'entrée. Il est en tout cas curieux de constater que, parmi les rares observations publiées de guérisons du granulome, les unes, de date évidemment encore trop récente, appartiennent au tractus digestif, l'autre, à l'abri de toute contestation, a trait à une localisation cutanée précocement opérée. Résistance spéciale de la peau et des muqueuses gastro-intestinales à l'envahissement, ou plutôt ablation possible et suffisamment précoce d'un chancre d'inoculation; telles sont les hypothèses les plus satisfaisantes qui viennent à l'esprit pour expliquer ces exceptionnelles évolutions.

## CONCLUSIONS

Le granulome malin n'est pas une affection du seul tissu lymphoïde, mais plus généralement du tissu mésenchymateux, des stromas, du système réticulo-endothélial compris dans un sens très large. Il se généralise dans le milieu conjonctif, et sa première lésion d'invasion peut être extra-ganglionnaire, intra-dermique.

Le granulome malin exerce sur le tissu conjonctif une action singulièrement active. Il tend à ramener les cellules conjonctives à l'état d'éléments indifférenciés, d'histiocytes, d'hémohistioblastes, chez lesquels s'observent des évolutions, des différenciations granulocytaires, érythroblastiques et, peut-être, mégacaryocytaires. Il fait reparaitre dans ces éléments des propriétés du tissu mésenchymateux embryonnaire, telle que la propriété sanguiformative.

Dans la constitution de ses lésions, les processus diapédétiques sont d'importance moindre que les différenciations *in situ*, et que les processus néo-formatifs d'origine histiogène.

Le granulome malin peut créer, dans la trame de tous les organes, des foyers secondaires dont l'évolution est celle de la lésion primitive. Ces foyers ne se développent pas aux dépens de formations lymphadénoïdes préexistantes; ils résultent de la prolifération granulomateuse des éléments histioblastiques du milieu connectif (Ferrata).

La multiplicité des espèces cellulaires, les variations dans leur proportion, dans leur mode de groupement, doivent être tenues pour des caractères mêmes de l'affection.

Les réactions histologiques nous paraissent, dans le granulome malin, comme dans certaines inflammations, dépendre des actions locales du virus (?) granulomateux, qui, d'un point à l'autre, se montrent inégalement actives, augmentent, puis diminuent, pour cesser même d'agir. Cette notion, que les constatations histologiques nous paraissent imposer, rend compte de la variabilité singulière des aspects histologiques du granulome malin.

Sous ces accidents de surface existe une réelle uniformité que nous reconnaissons aujourd'hui, où nous savons poser le diagnostic du granulome malin, malgré le polymorphisme de ses aspects histologiques.

Ces réactions mobiles et changeantes n'ont rien de la continuité, de l'étendue, de l'uniformité et de l'irréversibilité des réactions néoplasiques.

On a depuis longtemps signalé que l'on observerait, dans le granulome malin, l'évolution parallèle de réactions inflammatoires et de réactions

que l'on a pu dire néoplasiques. En fait, la seule cellule néoplasique serait la cellule de Sternberg, dont il est facile de suivre le développement à partir des éléments conjonctifs.

Elle évolue, bien loin d'être formée d'emblée avec tous ses caractères comme le sont les cellules néoplasiques; c'est, d'ailleurs, un élément périssable qui, au plus haut degré apparent de son développement, est voué à la dégénérescence. La cellule de Sternberg n'est pas un point de départ, elle marque le terme d'une évolution. On doit la tenir pour une forme évolutive de la cellule hémohistioblastique, qui aurait sa représentation dans la lignée normale de cet élément.

Le granulome malin doit être considéré comme étant de nature inflammatoire, mais il faut reconnaître que cette inflammation a des caractères singuliers, et que le virus du granulome malin présente une affinité toute particulière pour les cellules mésenchymateuses.

Le haut intérêt de l'étude de cette affection est de nous montrer combien sont indécises, à leurs frontières, les limites qui séparent les inflammations des tumeurs proprement dites. Le granulome malin est au nœud de questions de la plus grande portée; s'il n'est pas une néoplasie, et telle est notre opinion, du moins nous le considérerions volontiers comme une maladie à virus cytrotrope particulier, comparable pour le tissu conjonctif à ce que sont, aux tissus épithéliaux, les épithélioses infectieuses. Le granulome malin est comme à la ligne de partage des eaux entre l'inflammation et les processus que nous disons néoplasiques.

On doit reconnaître au granulome malin une personnalité anatomique et des traits qui ne permettent pas de le confondre avec les autres granulomes d'étiologie connue (Ferrata).

Nous ne croyons pas qu'il existe des raisons de décrire, au granulome malin, des variétés anatomiques qui, pour être reconnues telles, devraient être constantes et fixes. Les formes lymphoïdes, plasmiques, éosinophiles, fibroblastiques, nous paraissent réalisées temporairement par la prédominance d'un élément; nous ne les avons jamais vues persister durant toute l'évolution et dans tous les foyers d'un même granulome.

Certains granulomes présentent cependant des réactions plus inflammatoires, d'autres une prolifération plus abondante des grandes cellules. Mais, dans ces formes inflammatoires même, on retrouve des foyers circonscrits d'éléments dits atypiques; il y a là bien plus une question de proportion, de dosage des éléments, que des différences profondes de nature.

Bien que nous n'ayons pas à traiter du diagnostic du granulome malin, nous croyons devoir nous arrêter un instant sur les cas publiés sous le nom de « lymphogranulomatose atypique ».

Ces cas litigieux sont d'une très grande rareté si on les compare à la

fole de ceux qui ne prêtent pas à discussion, et dont la plupart, de ce fait, ne sont pas publiés. « Ils présentent d'ailleurs entre eux beaucoup de différences, et n'ont, par contre, que peu de caractères communs avec la lymphogranulomatose » (Sternberg).

Bien que nous ayons observé un grand nombre de cas de maladie de Sternberg, nous n'avons rencontré aucune forme qui méritât le qualificatif d'atypique. Sous la variété connue et d'ailleurs caractéristique des aspects histologiques, un ensemble de réactions significatives nous a toujours permis de poser un diagnostic confirmé par l'évolution clinique.

En l'absence de diagnostic étiologique, le diagnostic histologique du granulome malin prend une importance majeure, mais ce diagnostic repose « sur la constatation de certaines altérations spécifiques : si on ne les constate pas, on n'a pas le droit de poser ce diagnostic » (Sternberg).

Si, pour employer la terminologie actuelle que nous ne croyons pas irréprochable, on définit la granulomatose maligne par le qualificatif d'endothélio-réticulose, du moins s'agit-il d'une endothélio-réticulose très particulière, ayant des caractères dont il faut convenir, et dont il n'y a pas lieu de modifier, d'étendre ou de rétrécir arbitrairement la formule.

Le diagnostic de granulomatose maligne ne saurait être porté par exclusion, à l'aide d'arguments de vraisemblance (Sternberg); il ne doit pas être le diagnostic refuge des cas que l'on ne sait comment étiqueter.

Mieux vaut classer ces cas atypiques sous le vocable de « granulomatoses de cause inconnue », que de les faire entrer de force dans le groupe des réticulo-endothélioses spécifiques, et particulièrement de les rattacher sans preuves certaines à la lymphogranulomatose typique.

Cette constatation formelle de différences qu'il faut se garder d'atténuer est des plus utiles. C'est toujours dans le groupe réservé des faits atypiques que l'on a trouvé les éléments de découvertes ultérieures. Qu'il y ait encore des affections inflammatoires d'étiologie inconnue, et qui sont de classement difficile, nul n'y contredit, mais il est nécessaire de s'en tenir à certains critères précis si l'on ne veut pas tout confondre, et « grâce aux lymphogranulomatoses atypiques », ressusciter aujourd'hui (Sternberg), la pseudo-leucémie, « ce bric-à-brac où trouvaient place tous les cas que l'on ne pouvait classer » (Virchow).

Dans le jugement à porter sur les cas dits de lymphogranulomatose atypique, les critères anatomiques ne sont d'ailleurs pas seuls à intervenir. Le granulome malin n'est pas seulement pour nous une entité anatomique, mais aussi une entité clinique dont l'évolution, toujours mortelle, ne paraît pas explicable par l'action de causes variées agissant sur le tissu réticulo-endothélial. Cette affection a une symptomatologie qui se

dégage de mieux en mieux et qui nous permet déjà, dans un nombre élevé de cas, des diagnostics cliniques certains.

Le granulome malin n'est pas seulement caractérisé par sa formule histologique, il l'est encore par ses symptômes cliniques, par son évolution.

Du point de vue clinique, l'adénie prurigène a une personnalité tout aussi marquée que sa personnalité anatomique, malgré la variabilité de ses grands symptômes. Cette variabilité est seulement la preuve que la maladie, comme certaines autres infections, ne suit pas une marche régulière, mais procède par poussées évolutives. Aucun des grands symptômes n'est toujours et constamment présent à toutes les périodes de la maladie. On a dit du prurit, qu'en raison de sa variabilité, on ne pouvait en faire un maître symptôme du granulome malin; on pourrait en dire autant de tous ses grands signes.

Pas davantage que de formes anatomiques, on ne peut décrire diverses variétés cliniques, constantes et fixes du granulome malin. Son évolution, toujours mortelle, peut être aiguë ou très prolongée; mais des faits semblables s'observent dans la marche d'infections que nous ne songeons pas, de ce fait, à dissocier.

Il ne nous a pas paru possible d'établir de parallélisme entre certains aspects histologiques et certaines évolutions cliniques: des formes inflammatoires et à prédominance fibroblastique peuvent avoir une marche rapide, alors que des formes que l'on pourrait dire néoplasiques ont évolué en plusieurs années.

La redoutable affection qu'est le granulome malin est une maladie dont de multiples raisons nous portent à admettre la spécificité et la réelle unité.

Nous rapportons un cas d'inoculation du granulome malin à la peau, d'accident primitif granulomateux, dont l'ablation a été suivie d'une guérison définitive depuis près de vingt ans.

*(Laboratoire d'Anatomie pathologique de la Faculté de Médecine  
et Institut bactériologique de Lyon.)*



## DISCUSSION DES RAPPORTS

M. de Josselin de Jong (d'Utrecht). — Monsieur le Président, en vous remerciant pour votre amabilité de me donner le premier la parole pour la discussion, je tiens d'abord à exprimer ma reconnaissance, à vous et à M. Roussy, pour m'avoir invité à assister à cette séance de la Société Anatomique Française. Quand mes occupations personnelles le permettront, j'espère pouvoir y assister encore plusieurs fois.

C'est avec grand plaisir que j'ai entendu vos paroles, Monsieur le Président, à l'ouverture de cette séance.

Vraiment, l'anatomie pathologique n'est pas morte. Elle est vivante et elle restera vivante aussi longtemps qu'on étudiera la science médicale, non de façon fantaisiste, mais *scientifiquement*.

Quant à la lymphogranulomatose, je regrette de ne pas avoir su d'avance qu'elle était à l'ordre du jour ici, parce qu'alors j'aurais pu vous montrer quelques dispositions et figures intéressantes à propos de ce sujet. Depuis ma première observation, en 1906, jusqu'à présent, j'en ai vu un grand nombre de cas. La maladie est très fréquente, si fréquente même qu'on pourrait plus ou moins croire à une endémie. J'ai vu des cas extrêmement aigus, durant quelques semaines, et d'autres de très longue durée (plusieurs années).

Pour moi, c'est une maladie différente de la tuberculose, aussi bien du point de vue anatomique et histologique que par les résultats d'expérimentation sur des animaux.

Histologiquement, le tubercule causé par le bacille de Koch est rond, entouré souvent d'une couche de lymphocytes, tandis que les granulomes de la lymphogranulomatose, dès leur début, présentent un autre caractère.

J'ai eu l'occasion de faire l'autopsie d'un homme trois heures après la mort. C'était un cas de très courte durée, cinq à six semaines. Le symptôme principal était une fièvre d'abord intermittente, puis continue, suivie de 5 à 6 jours de repos; encore 5 à 6 jours de fièvre, et la mort survint, précédée d'un affaiblissement rapide, d'une hypertrophie de la rate et du foie, d'un prurigo. Ce fut surtout dans le foie que je pus étudier les plus petits granulomes et tous leurs stades de développement à leur premier début.

Je peux confirmer les mêmes résultats que M. le rapporteur Favre a décrits si clairement et que je ne vais donc pas répéter.

Seulement, dans les granulomes les plus petits, je trouvais une structure typique, bien différente de celle du tubercule de Koch.

Leur forme n'est pas ronde, mais plutôt étoilée. On voit : des cellules fibroblastiques, des cellules éosinophiles, une ou deux cellules géantes de Sternberg, quelques lymphocytes (très peu), point de tendance à la nécrose caséuse, point de cellules géantes de Langhans, quelque tendance à l'hyalinisation de la trame du tissu conjonctif, et des cellules que j'ai nommées : *grandes cellules*, à savoir des cellules protoplasmiques avec un noyau volumineux, foncé, distribuées dans le granulome comme les étoiles dans le ciel. Je les considère comme des cellules provenant

des cellules endothéliales des voies lymphatiques. En outre, leurs caractères sont très polymorphes, comme l'a déjà dit M. Favre, et trop connus pour que j'y insiste encore.

Passons à l'étiologie.

J'ai inoculé des cobayes et des lapins avec du matériel provenant de cas *purs* et *récents* de lymphogranulomatose. J'insiste sur le mot « pur ». Lorsqu'on injecte de la substance purement lymphogranulomateuse, sans dégénérescence caséuse, sans abcès, les animaux — du moins autant que je l'ai vu moi-même, — restent absolument sains et saufs. Il ne se

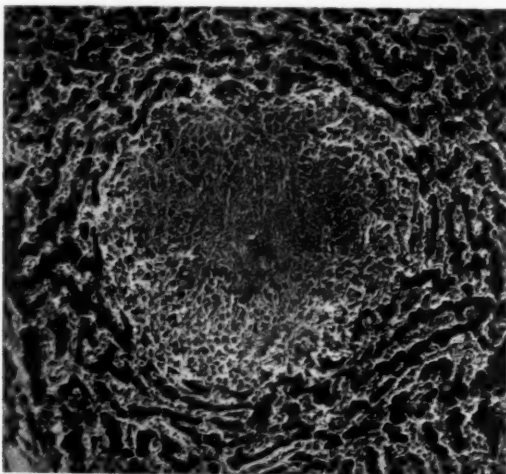


FIG. 1. — Tuberculose miliaire du foie  
(forme arrondie, peu de nécrose au centre).

A comparer avec le nodule lymphogranulomateux.

forme aucune lésion tuberculeuse. Donc, je conclus que le micro-organisme du granulome malin est un organisme spécifique différent du bacille de Koch. Je ne nie pas la possibilité qu'il peut exister une « relation de famille » entre le bacille de Koch et le micro-organisme inconnu du granulome malin, mais l'infection avec le bacille de Koch produit d'autres lésions pathologiques et un autre processus clinique que la lymphogranulomatose pure.

Souvent, le développement d'un lymphogranulome réveille un foyer tuberculeux dormant. Il prépare le terrain pour une infection tuberculeuse secondaire, mais il faut distinguer l'une de l'autre.

J'ai aussi cherché les granulations de Fraenkel-Much, par la méthode à l'antiformine. Je ne les ai pas trouvées constamment, et quand je les

trouvais, elles étaient en si petites quantités qu'il était difficile de décider si elles représentaient un facteur étiologique.

Pour en finir, je me permets de faire une objection à la proposition de M. le professeur Favre, d'introduire un nouveau nom, l'adénie prurigène, dans le vocabulaire médical. Nous avons déjà les termes : lymphogranulomatose, maladie de Hodgkin, pseudo-leucémie de Hodgkin, granulome malin, maladie de Paltauf-Sternberg. Aussi, quoique je sois tout à fait d'accord avec M. Favre sur la grande valeur du symptôme du prurit dans le diagnostic du granulome malin, je pense qu'il n'est pas désirable d'ajouter encore un nom à ceux qui existent déjà et qui ont fait leur route dans la littérature médicale.

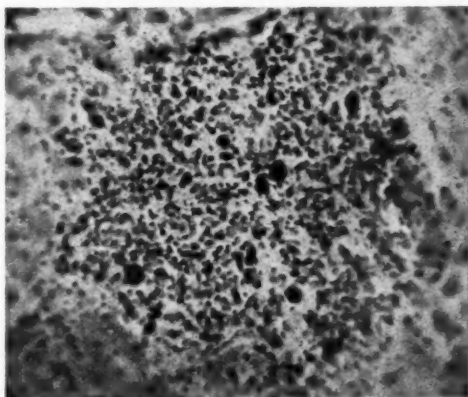


FIG. 2. — Lymphogranulomatose du foie : nodule au début de sa formation. Noter ses différences avec le nodule tuberculeux.

M. Chevallier (de Paris). — Je demanderai à M. le professeur Favre de développer sa pensée sur quelques points de son très remarquable rapport.

1<sup>o</sup> Il fait dériver les éosinophiles tissulaires des plasmazellen; ce sont, dit-il, des plasmazellen éosinophiles. Il existe évidemment des cellules à protoplasma éosinophile qui sont voisines des plasmazellen. Mais les éosinophiles que l'on rencontre dans la maladie de Hodgkin sont analogues à ceux du sang et possèdent de belles granulations. On discute, et l'on discutera sans doute encore, si l'éosinophile tissulaire est d'origine locale ou d'origine sanguine. Mais même si, comme il est plausible, il est d'origine tissulaire, il ne me semble pas qu'on puisse, autrement que pour des raisons théoriques discutables, le faire dériver de la plasmazelle.

2<sup>o</sup> M. Favre n'a vu de cellules géantes de Langhans que dans les cas de granulomatose compliquée de tuberculose; je n'en ai vu aussi que dans

ces cas. Cependant, la cellule de Langhans pouvant se voir dans toute une série d'inflammations, il n'est pas impossible que, comme l'ont dit certains auteurs, l'inflammation hodgkinienne l'engendre parfois. Il ne me paraît pas prudent d'affirmer que toute maladie de Hodgkin où l'on rencontre cette formation est une maladie compliquée d'une autre infection.

3° Une fois de plus, M. Favre a insisté sur la ressemblance entre les cellules de Sternberg et le mégacaryocyte. Il est classique de dire que, dans la moelle osseuse granulomateuse, il est impossible de distinguer les deux formations. De cette ressemblance on peut rapprocher l'augmentation des plaquettes, qui est souvent considérable et constitue un des signes sanguins les plus constants de la maladie de Hodgkin évolutive. (J'emploie le terme de *maladie de Hodgkin*, qui est admis dans la littérature mondiale et compris de tous; au surplus, il a la priorité. Pourquoi, au risque de créer de la confusion, s'attacher à changer d'étiquette et appeler M. Durand l'individu que l'on connaît sous le nom de Dupont ?)

4° M. Favre a-t-il remarqué, comme nous l'avons vu plusieurs fois, que les îlots de sclérose hodgkinienne typique se forment aux dépens, non de la pulpe, mais des follicules lymphatiques ?

5° *In fine*, M. Favre a rapporté une observation passionnante de tumeur lymphogranulomateuse du creux poplité consécutive à une inoculation et enlevée chirurgicalement : aucune maladie de Hodgkin n'apparut par la suite. — Peut-être convient-il d'interpréter ces cas avec la plus grande prudence. Si particulier qu'il puisse être, l'aspect histologique n'est que rarement pathognomique; j'ai vu plusieurs fois, dans des affections certainement non hodgkiniennes, des coupes ayant une allure assez hodgkinienne pour que le diagnostic n'ait pas été possible par l'anatomie seule. Rappellerai-je, d'ailleurs, que la cellule de Sternberg elle-même n'est pas pathognomonique et qu'elle a été vue — rare à vrai dire — dans la maladie de Nicolas-Favre.

Je serais reconnaissant à M. le professeur Favre de bien vouloir développer sa pensée sur ces points, et, après avoir écouté son si remarquable rapport, j'ai le plus vif regret de ne l'avoir pas connu quelques mois plus tôt. Il m'eût permis de compléter et de rectifier le texte du livre sur la maladie de Hodgkin que j'ai écrit avec M. Jean Bernard, et qui va paraître ces jours-ci chez Masson.

*M. Clerc* (de Paris). — Le professeur Titu Vasiliu nous a magistralement exposé les difficultés, et mêmes les incertitudes, que présentent l'étiologie de la granulomatose maligne, et le troublant problème créé par le rôle étiologique possible de la tuberculose. N'ayant pas de contribution expérimentale personnelle à présenter, je tiens pourtant à souligner l'intérêt des considérations que nous venons d'entendre.

Ce n'est pas non plus pour adresser des critiques, mais bien pour joindre mes éloges à ceux de l'assemblée que je prendrai la parole à propos du très remarquable rapport présenté par M. le professeur Favre. Tout d'abord, je tiens à le remercier d'avoir rappelé le travail, vieux déjà de plus de trente ans, qu'en 1898 nous avions consacré à la question, mon ami le professeur Bezançon et moi. Bien que n'ayant pu développer nos idées dans un long mémoire, ni aborder une classification plus dogmatique, nous avions été frappés par l'aspect si remarquable

et la valeur quasi spécifique de ces grandes cellules, dont Sternberg, la même année, devait donner la première description complète, et dont la présence paraît servir, sinon de point d'appel, tout au moins de caractéristique à la réaction déjà si bigarrée de la granulomatose. Je suis, en outre, heureux de constater que l'éminent anatomo-pathologiste s'est abstenu de prononcer le mot de « maladie de Hodgkin », réintroduit conventionnellement par certains dans la nomenclature, bien que le syndrome complet, isolé par Paltauf et Sternberg, ne corresponde plus à la description purement clinique, et très compréhensive, donnée, en 1832, par Hodgkin lui-même. Pour ce qui est des phases évolutives du granulome, formation d'apparence inflammatoire, mais aussi à tendance néoplasique possible, certaines s'expliqueraient par une transformation maligne, analogue à celle que peuvent subir certaines proliférations épithéliales, inflammatoires elles aussi dans leur phase initiale: telle serait la *lymphogranulomato-sarcomatose*, admise autrefois par Pappenheim. De même, la combinaison avec les proliférations d'autres éléments réticulo-endothéliaux, exceptionnelle il est vrai, n'offre rien d'impossible. Bien que la nomenclature moderne se soit faite plus exigeante et que le terme trop vague de lymphadénie soit, à juste titre, de moins en moins admissible, il faut reconnaître que la myélomatose, la lymphomatose (leucémiques ou non), ont conservé avec la granulomatose maligne leur ancienne parenté; car toutes représentent des aspects divers d'une prolifération excessive, à type cellulaire d'aspect variable selon les cas, à tendance ubiquitaire, mais dont le point de départ reste dans le même système hémopoïétique. Il ne faut donc pas s'étonner des ressemblances étiologiques éventuelles (l'inflammation et la tuberculose ont été invoquées à propos de certaines leucémies et de certaines lymphomatoses), ni surtout de l'éventualité de certaines formes intermédiaires. Aucun groupement ne saurait donc être actuellement considéré comme définitif. Ce qu'il convient, c'est d'isoler certains syndromes, susceptibles, en bien des cas, d'un diagnostic précis, comme l'est aujourd'hui la granulomatose maligne. Quant au chapitre encore si important des faits disparates, on ne saurait cesser d'y puiser: car, selon la remarque si juste de M. le professeur Favre, c'est de là que pourront sortir de nouveaux groupements, capables de faire naître des clartés nouvelles.

M. de Vecchi (de Florence). — L'exposé si clair et si complet de M. Favre a donné la meilleure réponse aux paroles, prononcées par M. le Président, que nous, anatomo-pathologistes, avons écoutées avec la plus grande satisfaction, parce qu'elles venaient d'un clinicien et d'un clinicien comme lui. L'anatomie pathologique et l'histologie ont encore une fois bien mérité de la confiance qu'on leur a donnée; devant l'incertitude de l'étiologie, comme l'a si bien et si objectivement fait ressortir M. Vasiliev dans son rapport, c'est encore la morphologie qui nous guide le mieux dans la recherche du diagnostic. N'est-ce pas en effet la biopsie que nous pratiquons toutes les fois que la lymphogranulomatose apparaît comme possible? Mais est-il toujours facile, ce diagnostic morphologique de biopsie? Cette population cellulaire si variée, si bigarrée, quand elle nous apparaît avec ces traits caractéristiques, nous rend facile le diagnostic; mais au début, ou même dans les dernières étapes de l'affection, il est parfois difficile de donner une précision que, cepen-

dant, le clinicien réclame. C'est aussi cette difficulté qui gêne l'interprétation des résultats expérimentaux : vous avez entendu M. Vasilu rapporter fidèlement qu'un résultat était positif quand il était *très ressemblant* au tissu lymphogranulomateux.

J'ai entendu avec la plus grande satisfaction que M. Favre considérait la lymphogranulomatose non comme une affection exclusive du tissu lymphatique, mais comme une affection du mésenchyme. Un des exemples les plus frappants de ce fait est que la localisation intestinale du lymphogranulome commence toujours hors du tissu lymphatique intestinal. C'est pour cela que la dénomination de granulomatose maligne est certainement la plus exacte pour désigner anatomiquement cette maladie.

Je me permets de signaler la fréquence dans les tissus granulomateux des cristaux de Charcot-Leyden, que des auteurs italiens (MM. d'Arbela et Bracaloni) ont tout dernièrement observée, et que M. Askanazy a aussi signalée dans une très récente conférence faite à Stamboul. Peut-être ces cristaux sont-ils en rapport avec l'intense éosinophilie et peut-être aussi avec la fixation prolongée en formaline.

Enfin, je voudrais demander à M. Vasilu ce qu'il pense, à propos des très récentes recherches d'auteurs américains, sur les rapports possibles entre la lymphogranulomatose et la tuberculose aviaire ; ces auteurs ont essayé de pratiquer un diagnostic par intradermo-réaction avec des résultats qu'on dit très encourageants. Je n'ai aucune opinion personnelle, mais je voudrais savoir par lui, qui a une connaissance si parfaite de la question, s'il est possible d'espérer de ce côté-là quelques rayons de lumière.

**M. Hoche** (de Nancy). — A propos de la difficulté du diagnostic histologique de la lymphogranulomatose et de la tuberculose ganglionnaire, je rapporterai le cas suivant :

Un ganglion hypertrophié, prélevé sur une jeune fille de seize ans, fut divisé en deux parties envoyées pour l'examen, l'une au Laboratoire d'Anatomie pathologique de Paris, l'autre au Laboratoire d'Anatomie pathologique de Nancy.

A Paris, diagnostic de lymphogranulomatose ; à Nancy, diagnostic de lésions tuberculeuses. Après consultation des anatomo-pathologistes, l'on convint de la difficulté d'un diagnostic, les préparations de Paris étant effectivement en faveur de la granulomatose, celles de Nancy en faveur de la tuberculose (MM. Oberling et Leroux).

L'inoculation sur cobayes était restée négative. Quinze mois après, la malade succombait ; les médecins traitants pensaient à l'évolution d'une tuberculose pleuro-pulmonaire.

**M. J. Firket** (de Liège). — J'ai été vivement intéressé par les essais faits par M. Favre, pour dégager de la structure et de l'évolution histogénique des lésions de lymphogranulomatose, ce qu'il appelle leur entité anatomique, encore que ces essais ne lui aient pas permis d'éclaircir nettement dans quel groupe d'affections il est préférable de ranger la maladie de Paltau-Sternberg.

Afin d'éviter les répétitions, je me limiterai, au cours des remarques et des demandes d'éclaircissement que je développerai, à ce seul domaine histologique. M. Favre me paraît avoir souligné très justement la néces-



sité dans laquelle nous nous trouvons d'appliquer, pour l'étude anatomique de cette maladie, les techniques histologiques du tissu conjonctif et particulièrement de la trame, ainsi que les techniques cytologiques et hématologiques. Faisons remarquer qu'à ce dernier point de vue, peu de matériaux soumis aux examens histo-pathologiques se trouvent dans de bonnes conditions d'étude ; le matériel d'autopsie convient mal le plus souvent ; celui qui est prélevé par biopsie est, ou bien fixé trop tardivement ou ne l'a pas été dans les fixateurs appropriés, tels que le Zenker-formol ; dans d'autres cas, il n'a pas été procédé immédiatement après le prélèvement du ganglion ou du tissu lymphogranulomateux à des frottis sur lames susceptibles d'être colorés, par après, par les méthodes hématologiques ou les colorations post-vitales des éléments sanguins, méthodes pourtant si nécessaires à des études portant sur les lésions de tissus hématopoïétiques quand, bien entendu, elles sont utilisées conjointement avec les méthodes de coupes histologiques colorées au Giemsa.

M. Favre insiste sur l'augmentation dans le tissu du granulome malin des éléments lymphoïdes, au moins au début de son évolution ; les auteurs américains, et notamment Longcope et Mac Callum, l'ont signalée également comme importante, soit qu'il s'agisse d'une hyperplasie locale, soit d'une accumulation lymphocytaire par apport sanguin. Qu'il me soit permis de dire, en passant, que notre éminent collègue Vasilu ne peut plus ranger, dans son beau rapport, mon ancien maître, Mac Callum, parmi les partisans de la nature néoplasique de la lymphogranulomatose. Dès 1920, époque à laquelle j'avais l'honneur d'être attaché à son service, il avait abandonné ces vues à la suite d'une révision du matériel anatomo-clinique considérable d'hyperplasies ganglionnaires, provenant des collections de John Hopkins Medical School.

M. Favre n'est-il pas frappé de voir dans les lésions — pour ne pas dire les cas — de lymphogranulomatose, à leur début, ces images de tissu lymphoïde hyperplasié apparemment normal dans lequel seulement disséminés, sans transition, des cellules de Sternberg typiques à noyau plein, peu bourgeonnant, bien nucléolé ? Il nous en a montré une belle figure tout à l'heure ; il n'y a alors ni infiltration granulocytaire, éosinophilique ou autre, ni épaississement de la trame conjonctive. Dans ces cas, M. Favre n'est-il pas frappé de la différence qu'il y a entre ces images, fréquemment observées, et celles d'une hyperplasie ou métaplasie myéloïde, d'origine mésenchymateuse, métaplasie que, sans pourtant user du terme, il propose, dans une de ses conclusions, à notre discussion ? Sous cette forme-là, contrairement à ce qu'elles peuvent revêtir plus tard, les cellules de Sternberg ne ressemblent pas à des cellules mégacaryocytaires de Bizzozero. J'ai beaucoup étudié, au cours de recherches expérimentales portant sur le rôle des mégacaryocytes du tissu myéloïde, de telles métaplasies myéloïdes que, en utilisant des agents qui détruisent les plaquettes du sang circulant, soit la saponine, soit la défibrination du sang, on provoque dans la rate, ou même dans des ganglions lymphatiques, en trois à quatre jours. J'ai été frappé alors de la rapidité d'élaboration de ces mégacaryocytes qui sont d'emblée caractéristiques ; ils prédominent généralement dans de telles hyperplasies expérimentales, mais l'on voit toujours se grouper autour d'eux, et généralement en foyers relativement circonscrits, d'autres éléments cellulaires qui donnent à la méta-

plasie son caractère myéloïde et notamment des myéloblastes, myélocytes, puis granulocytes bien reconnaissables. J'avoue n'avoir pas vu nettement, dans le matériel lymphogranulomateux dont je dispose, des images en foyer du même ordre.

Tous les auteurs insistent sur le fait, observé par l'étude histologique des autopsies, que, dans la rate lymphogranulomateuse, les nodules apparaissent au niveau des follicules de Malpighi; or, une rate qui devient myéloïde le fait d'habitude par transformation des éléments de la pulpe, qui constituent la grande réserve d'hémohistioblastes, ou des cellules conjonctives histiocytaires non différenciées à potentialité sanguine.

Je reverrai mon matériel à la lumière de la notion que nous suggère M. Favre, mais, jusqu'ici, l'existence d'une telle métaplasie myéloïde, comme l'une des caractéristiques de la maladie, ne me paraissait pas suffisamment démontrée.

Les cellules de Sternberg sur frottis présentent, elles, cette accumulation de fines granulations azurophiles, si nette dans les mégacaryocytes de la moelle, puisque c'est leur agencement en plaquettes qui a fait admettre le rôle des cellules géantes de Bizzozero dans la plaquetto-genèse. Je ne crois pas qu'on puisse invoquer judicieusement l'existence d'une augmentation du nombre des plaquettes dans la maladie de Paltauf-Sternberg, pour justifier l'assimilation de ces cellules si pathognomoniques de la maladie aux cellules normales de la moelle; car il est fort possible que, à côté de l'évolution du tissu lymphogranulomateux, existe, en raison de l'anémie ou des destructions tissulaires, des hyperplasies du tissu myéloïde normal, ou même que les facteurs multiples qui règlent le déversement des plaquettes dans le sang (étudiés notamment par Cesaris-Demel) soient influencés au cours de la maladie.

Pour ce qui est de la macrophagie de la cellule de Sternberg, je n'ai pas d'opinion, mais si elle existe vraiment, je serais tenté d'y voir un argument sérieux contre son assimilation avec les mégacaryocytes, car, sur la foi de nombreuses expériences d'hysto-physiologie, je suis convaincu que ceux-ci ne phagocytent pas.

Ces remarques ne sont pas faites dans le but de rejeter l'idée de M. Favre, concernant l'élaboration d'éléments myéloïdes sur place dans le tissu lymphogranulomateux, mais seulement pour fixer son attention sur l'utilité d'un supplément de démonstration; je crois d'ailleurs avoir compris qu'il n'est pas loin de le désirer lui-même. En ce qui concerne les éosinophiles, polynucléaires ou plasmocytes, je crois volontiers, comme M. Favre, qu'ils se forment sur place; mais je voudrais savoir s'il y a élaboration, dans le tissu lymphogranulomateux, de véritables foyers de myéloblastes et myélocytes neutrophiles ou encore d'érythroblastes.

Nous devons remercier M. Favre de poser cette question dont l'intérêt, au point de vue nosographique, comme au point de vue thérapeutique, est réel. Admettre que la maladie de Paltauf-Sternberg se caractérise par une métaplasie lympho-plasmocytaire et myéloïde combinée, c'est certainement donner un appoint sérieux à son rapprochement avec les affections hyperplasiques des tissus hématopoïétiques, telles que le groupe des leucémies.

D'autre part, cette assimilation a déjà fait naître, dans l'esprit de certains radiothérapeutes, la conception d'une radiothérapie préventive sur tous les tissus mésenchymateux à potentialités sanguines, c'est-à-dire

sur tout le corps. De telles thérapeutiques ne nous paraissent guère en conformité avec la diffusion de la granulomatose maligne, telle que la méthode anatomo-clinique la révèle et qui, — à l'inverse d'une leucémie dont tous les tissus sanguiformateurs en activité restent d'abord latents, ensuite s'hyperplasient, pour ne cesser qu'à la mort d'élaborer des cellules sanguines normales, — suggère bien plus l'impression d'une infection qui s'étend lentement et progressivement dans le mésenchyme en se cicatrisant tout le long de sa marche.

M. Harbitz (d'Oslo). — La lymphogranulomatose est une maladie très fréquente en Norvège.

J'en ai observé 50 à 60 cas en trois ans, dont le plus grand nombre a été biopsié ou autopsié. A l'heure actuelle, la lymphogranulomatose augmente et la tuberculose diminue très rapidement.

La porte d'entrée habituelle est la muqueuse du tube digestif; la preuve en est apportée par l'existence de cas au début dans le pharynx et dans l'intestin.

En ce qui concerne l'étiologie, il n'existe pas de preuves que la tuberculose et la lymphogranulomatose soient de même origine; il n'y a pas de transitions entre les deux maladies. Souvent, chez le même individu, les deux maladies évoluent côte à côte. On les distingue cependant avec assez de facilité l'une de l'autre, surtout dans le poumon et dans les os.

Les résultats chez le cobaye, très souvent, sont négatifs. Mais, habituellement, lorsqu'on trouve du bacille de Koch, le matériel original est tuberculeux.

On trouve du bacille de Koch de type humain et non de type aviaire, comme on l'a dit en Amérique. Il faut considérer les deux affections comme différentes, bien qu'elles puissent exister côte à côte.

Au point de vue *anatomo-pathologique*, je désirerais insister sur ce fait que la lymphogranulomatose est une maladie bien caractérisée, malgré les variations de son aspect microscopique.

En général, le diagnostic est aisé, sauf au début où il peut être fort difficile.

M. de Meyenburg (de Zürich). — Je pense que l'exposé de quelques cas particuliers et rares de lymphogranulomatose peut présenter un certain intérêt dans la discussion actuelle.

a) Femme de quarante ans, dont la peau était parsemée d'innombrables tumeurs, en partie ulcérées, qui présentaient tous les caractères cliniques du mycosis fongoïde. La plupart des organes internes montraient à l'autopsie des foyers grisâtres, arrondis ou disposés en nappe. On crut tout d'abord reconnaître des métastases mycosiques, telles qu'elles ont été décrites dans quelques cas exceptionnels. Mais l'examen microscopique de ces foyers révéla leur nature lymphogranulomateuse. Quant aux lésions cutanées, elles présentaient tantôt l'image histologique type de la lymphogranulomatose, tantôt celle du mycosis fongoïde. Entre ces images typiques se trouvaient toutes les formes de transition possibles. Un diagnostic différentiel précis ne pouvait être formulé. Ce cas pose le problème des relations et de la prétendue identité (Ziegler) des deux affections.

b) Femme de vingt et un ans, présentant les symptômes d'une tumeur médiastinale avec infiltration du poumon droit. Radiothérapie intense. L'autopsie révéla l'existence d'une masse pseudo-néoplasique occupant le médiastin et les plèvres; elle envahissait d'une façon impressionnante

et massive le péricarde et le lobe inférieur droit du poumon, et s'infiltrait en nappe à travers le diaphragme pour pénétrer jusque dans le foie. Il s'agissait, au point de vue histologique, d'un lymphogranulome, légèrement modifié dans sa structure par l'action des rayons X. J'ai l'impression que les cas où cette affection présente de pareilles formations pseudo-néoplasiques sont plus fréquents aujourd'hui qu'autrefois, et je me demande si la radiothérapie n'est pas susceptible d'influencer l'évolution de cette maladie.

c) Ces derniers temps, mon collaborateur le docteur Uehlinger s'est occupé plus particulièrement des localisations osseuses de la lymphogranulomatose. Voici quelques-uns de ses résultats. Quant à la fréquence relative des foyers osseux et leur répartition dans le squelette, la colonne vertébrale se place au premier rang, suivie immédiatement par le sternum. Viennent ensuite, par ordre de fréquence, le bassin, le quart supérieur du fémur, les côtes, la calotte crânienne et les pieds. Les autres localisations sont exceptionnelles. Certaines régions de la colonne vertébrale sont plus souvent affectées, ce sont les vertèbres cervicales inférieures et les lombaires supérieures. Cette prédilection marquée pour certaines parties du squelette s'explique par le fait que celles-ci se trouvent dans le voisinage des ganglions lymphatiques.

En effet, partant d'un paquet ganglionnaire, les lésions granulomateuses peuvent attaquer l'os directement, détruire la corticale et s'étendre plus ou moins dans la partie spongieuse. Il est facile, dans ce cas, de découvrir le foyer granulomateux par la radiographie. Au contraire, les lésions osseuses d'origine hémotogène ne se laissent le plus souvent pas dépister par la radiographie, car dans ce cas, le tissu granulomateux, qui emplit les espaces médullaires, laisse la trame osseuse intacte.

Il était important de mentionner cette différence, aussi intéressante au point de vue anatomique que clinique.

M. Cailliau (de Paris). — Le rapport si documenté de M. Favre a envisagé les différentes réactions tissulaires et humérales de la granulomatose maligne.

Deux réactions interviennent dans l'élaboration du granulome, l'une due à l'hématopoïèse locale, l'autre à la libération régionale de macrophages. Si l'afflux local des cellules diapédétiques relève des organes voués à l'hématopoïèse générale, par contre il semble que la plupart des cellules du granulome sont d'ordre réticulo-endothélial, qu'il s'agisse de cellules histiocytaires ou de cellules sanguines.

A côté du tissu conjonctif *spécialisé*, dit hématopoïétique, il faut envisager le tissu conjonctif *banal*, reliquat du tissu mésenchymateux indifférencié, qui normalement discret et à peine décelable, s'amplifie dans des proportions variables, lorsque l'exigent certaines conditions physiologiques ou pathologiques. Le rôle de ce tissu ubiquitaire est des plus importants ; il peut élaborer localement toutes les cellules sanguines, toutes les cellules histiocytaires, y compris les macrophages, les cellules de Sternberg, les cellules de Langhans, les cellules épithélioïdes.

C'est surtout dans les formes locales de la granulomatose maligne qu'apparaissent les relations si importantes des cellules conjonctives avec les cellules sanguines et avec les cellules endothéliales.

Déjà, à la période embryonnaire, ces relations sont manifestes ; les îlots vasculaires de l'aire extra-embryonnaire élaborent des cellules san-

guines, des histiocytes et des vaisseaux ; dans la phase hépatique de l'hématopoïèse on retrouve les mêmes fonctions réunies ; et ce n'est qu'après la naissance qu'elles se trouvent séparées, la moelle osseuse et les viscères hématopoïétiques libérant les cellules sanguines, le tissu histiocytaire engendrant les histiocytes, ces cellules différenciées, gardant ce caractère pendant toute la vie, présidant à la genèse du plus grand nombre des macrophages, tandis que, du même système histiocytaire, peuvent être engendrées la plupart des cellules sanguines, chaque fois qu'apparaissent des nécessités physiologiques ou pathologiques, et pendant toute la vie.

Aussi peut-on dire avec Merklen que le tissu mésenchymateux se réserve la possibilité d'un battement dans les nécessités pathologiques. Ce battement rend compte des formes locales de la granulomatose maligne.

Les recherches de MM. Bratiano et Llobart, entreprises dans le laboratoire de M. le professeur Roussy, nous apportent une autre explication. Le blocage du système réticulo-endothélial leur a montré expérimentalement que l'une des fonctions de ce système est d'équilibrer la constitution colloïdale du sang. D'après ces auteurs, l'introduction de colloïdes ou d'albumines étrangères dans une région déterminée suscite la fixation de ces colloïdes par le système histiocytaire local, et lorsque les injections sont prolongées et que le système réticulo-endothélial local est saturé et bloqué, les colloïdes passent dans le sang, suscitant l'intervention du système histiocytaire général qui rétablit l'équilibre colloïdal.

Ainsi s'expliquerait le passage des formes locales de la granulomatose aux formes générales.

M. Favre a envisagé les formes nerveuses de la granulomatose maligne. Nous en avons observé un cas, et nous pensons qu'elles nous autorisent peut-être à élargir encore les limites du système d'Aschoff, et à y faire rentrer, sinon la mésoglie de Hortega, tout au moins les méninoblastes homologues de la glie périphérique.

Le résumé du rapport de M. Favre nous enseigne que les trois stades classiques de la lymphogranulomatose ne sont pas successifs, mais que chacun d'eux peut apparaître d'emblée ; c'est une notion qui confère un caractère spécial à la granulomatose et qui la rapproche encore des infections tuberculeuses.

Quant à l'unicité du processus lymphogranulomateux, elle semble discutable. Y a-t-il un virus unique ou une pluralité d'agents virulents ? Le fait que les lésions observées sont toujours sinon identiques, du moins comparables, n'est pas un argument contre la pluralité des virus, car ces lésions sont toujours la réponse du même tissu, du système histiocytaire.

M. Ch. Aubertin (de Paris). — J'insiste sur quelques formes de lymphogranulomatose qui pourraient être appelées formes « sans cellules de Sternberg », et qui conduisent parfois à des erreurs de diagnostic. Dans ces cas, la cellule de Sternberg est remplacée par des formes jeunes, relativement petites, intermédiaires entre la cellule endothéliale et la grande cellule évoluée. Or ces cellules, si elles sont associées à une prolifération de leucocytes, et particulièrement de granulocytes (et à ce point de vue les polynucléaires neutrophiles ont au moins autant d'importance que les éosinophiles), ont la même signification que les cellules de Sternberg classiques et doivent conduire au diagnostic de granulomatose : les biopsies

ultérieures montrent le bien-fondé de ce diagnostic en montrant des cellules de Sternberg typiques.

*M. G. Roussy.* — Je voudrais revenir ici sur un point soulevé dans les intéressants rapports qui viennent de nous être présentés : il s'agit d'une question de nomenclature.

Si je suis tout à fait d'accord avec M. Favre pour penser que, du point de vue historique du moins, on a tort d'employer encore l'expression de maladie de Hodgkin, je crois qu'il serait bien difficile de faire disparaître cette appellation de la littérature. Les auteurs de langue anglaise, tant en Amérique qu'en Angleterre, emploient couramment et emploieront encore, l'expression de « Hodgkin's disease », et il est hors de notre pouvoir qu'il en soit autrement. Ce qui importe donc, c'est de préciser le sens que l'on doit donner à telle ou telle appellation.

Or, de la discussion qui vient d'avoir lieu, il me semble pouvoir dégager d'abord cette notion que la maladie de Hodgkin, la maladie de Paltau-Sternberg, que nous préférons appeler en France, lymphogranulomatose, sont une seule et même chose. Mais M. Favre emploie l'expression de « granulome » dans son rapport. Si je comprends jusqu'à un certain point les raisons qui l'ont fait abandonner le préfixe « lymph », — puisque, pour lui, l'affection intéresse le système lymphopoiétique dans son ensemble, bien plus que l'élément lymphoïde, — je préférerais, à l'expression de *granulome*, celle de *granulomatose*, qui s'applique mieux à une lésion d'ordre inflammatoire.

Or, il me semble bien que nous sommes tous d'accord pour placer la maladie qui nous occupe dans le vaste cadre des processus inflammatoires, et non dans celui des Tumeurs.

C'est d'ailleurs ce qui ressort très nettement du rapport de MM. Favre et Croizat et de celui de M. Titu Vasiliu.

J'ai cru bon, dans une réunion comme celle-ci, de soulever cette question de nomenclature qui, à mon sens, a son importance.

#### RÉPONSE DES RAPPORTEURS

*M. Titu Vasiliu.* — On a réussi, en Amérique, à tuberculiser des oiseaux avec des produits granulomateux, mais on peut objecter que c'est une infection extérieure qui a produit cette tuberculisation.

*M. Favre.* — Je suis heureux de voir M. de Josselin de Jong reconnaître avec moi le polymorphisme très précoce des lésions de la granulomatose maligne. Pas davantage que lui, je n'ai observé, au début du granulome, l'hyperplasie lymphoïde simple sans mélange d'autres lésions. L'hyalinisation de la trame m'a paru des plus fréquentes.

M. de Josselin de Jong s'est élevé, avec beaucoup de bonne grâce, contre le terme « d'adénie prurigène ». Le reproche qu'il lui fait est d'ailleurs bien léger, c'est celui de créer un mot nouveau ; l'accord est bien près d'être fait cependant, puisque l'auteur reconnaît la très haute importance du prurit et que c'est surtout pour des raisons cliniques que le qualificatif d'adénie prurigène a été créé.

A M. Chevallier, j'exprimerai ma surprise sur certains points de son intervention. La beauté des éosinophiles du granulome malin, dont parle



M. Chevallier, n'est pas liée à leur origine médullaire ; la beauté ne fait ici rien à l'affaire. Je m'étonne que M. Chevallier considère comme exceptionnelle l'évolution éosinophile des cellules plasmatiques : elle est au contraire souvent observée, mais il est bien évident que la plasmazelle ne peut être à la fois une plasmazelle commune et une plasmazelle oxyphile. Dans ce dernier état, elle ne se reconnaît plus aux caractères de son protoplasma, mais aux caractères de son noyau uni, ou binucléé, dont la chromatine en damier, en rayons de roue, affecte un dispositif caractéristique. Les cellules plasmatiques oxyphiles, binucléées, de la taille d'un polynucléaire, n'ont pas les lobes condensés des polynucléaires provenant de la moelle osseuse ; leurs granulations oxyphiles sont souvent plus irrégulières.

Ces formes évolutives des cellules plasmatiques sont aujourd'hui bien connues. En collaboration avec le professeur Dubreuil, j'ai publié dans les *Archives d'Anatomie microscopique* un travail d'ensemble sur la cytologie des cellules plasmatiques. M. Chevallier pourra constater tout l'intérêt qu'ont porté de nombreux cytologistes à l'étude des formes évolutives de cette cellule, dont l'importance est grande en anatomie pathologique du système conjonctif. En ce qui concerne le nom que doit porter le granulome malin, le sujet paraît à M. Chevallier sans grande importance ; il s'en tient au qualificatif de « maladie de Hodgkin ». On peut ne pas partager ce sentiment. Pour établir avec certitude un nom, le mieux est de se reporter à l'état civil et aux documents officiels ; on constate alors, qu'à l'époque du mémoire de Hodgkin, le syndrome clinique décrit par cet auteur ne se rapporte pas à la granulomatose maligne, dont l'acte de naissance date au contraire, sans discussion possible, du mémoire de Paltauf et Sternberg ; il n'est que justice élémentaire de rendre à chacun ce qui lui est dû.

Quant aux cellules géantes de Langhans, M. Chevallier me remet en mémoire d'anciens travaux par lesquels, il y a longtemps, je m'élevais contre l'interprétation trop étroite des cellules géantes considérées comme caractéristiques de la tuberculose, et les signalais dans la syphilis, comme d'ailleurs dans d'autres inflammations torpides du tissu conjonctif. Si j'admets que ces cellules s'observent dans les granulomatoses associées, je suis d'avis que leur constatation, sans l'imposer, fait rechercher la plus fréquente de ces associations, celle de la granulomatose et de la tuberculose.

M. Clerc attire l'attention sur les dégénérescences possibles de la granulomatose maligne en sarcome ; certains cas y font songer, mais le problème est rendu difficile par ce fait même, déjà signalé il y a longtemps par M. Clerc, que dans la granulomatose maligne on trouve, étroitement associées à des réactions inflammatoires communes, des proliférations de cellules que l'on dirait volontiers néoplasiques. Cette notion de grande importance admise, il devient dès lors difficile de savoir à quel moment il est possible de dire que la granulomatose est devenue une sarcomatose.

En ce qui concerne la transformation de la granulomatose en leucémie, elle est exceptionnelle. Si l'on adopte toutefois la conception de Ferrata, on peut cependant concevoir la possibilité de cette transformation ; c'est le même système qui est frappé et qui peut réagir, tantôt suivant le mode hyperplasique, c'est le cas de la leucémie lymphatique, tantôt dans le sens

fibroblastique, le terme étant largement compris, c'est le cas de la granulomatose maligne; il s'agit, comme le dit justement M. Clerc, de maladies d'un même système.

*M. de Vecchi* considère la granulomatose maligne comme une maladie du tissu mésenchymateux; c'est aussi la conclusion du rapporteur. La transformation possible de la granulomatose en sarcomatose, soulevée par M. de Vecchi, se heurte aux mêmes objections qui ont été faites à M. Clerc. Un point particulier et très intéressant, signalé par M. de Vecchi, est la présence de cristaux de Charcot Leyden dans les tissus granulomateux, où ils deviennent plus abondants lorsqu'on examine tardivement des ganglions qui ont subi une autolyse plus ou moins marquée; M. Askanazy a attiré l'attention sur ce fait.

Je pense que les cristaux se forment aux dépens de la substance oxyphile des cellules éosinophiles, toujours abondantes dans ces cas. Dans son mémoire avec M. Dubreuil, nous signalions que les substances oxyphiles, qu'élaborent en particulier certaines cellules conjonctives, peuvent y apparaître sous la forme de grains, de corps plus volumineux, de boules, enfin de cristaux. C'est la même substance à des états différents.

*M. Firket* signale très justement la nécessité de la mise en œuvre de techniques éprouvées et de fixations parfaites, si l'on veut poursuivre une étude valable de l'évolution des éléments cellulaires du granulome malin. Le rattachement des cellules de Sternberg aux mégacaryocytes n'est pas encore démontré; un argument en faveur de cette hypothèse pourrait être tiré de réactions myéloïdes concomitantes; c'est précisément à leur étude que s'est attaché le rapporteur; il pense en avoir prouvé l'existence et avoir apporté, en conséquence, un argument, dans la discussion si importante de la signification de la cellule de Sternberg.

De l'intervention de *M. Caillaud*, je retiendrai la division de la granulomatose maligne en trois stades distincts: d'inflammation, de sclérose, de prolifération atypique. J'avais moi-même soutenu, dès 1913, une semblable division que l'on retrouvera dans la thèse classique de mon élève Colrat. Cette division me paraît aujourd'hui trop tranchée: c'est dès le début que l'on observe les jeux alternés de l'inflammation, de la sclérose, de la prolifération.

Une division aussi nette de l'évolution de processus étroitement associés ne correspond pas à la complexité des faits.

*M. Aubertin*, dans sa très intéressante discussion, s'est attaché à l'étude des cellules de Sternberg. Il signale l'intérêt qu'il y a de bien connaître les formes jeunes de ces cellules, leurs stades intermédiaires; c'est un point sur lequel, dans mon rapport, j'ai particulièrement insisté. Suivant l'heureuse expression de M. Aubertin, la cellule de Sternberg commence très tôt, on ne saurait assez insister sur l'importance de cette notion si féconde pour permettre de préciser les origines, les filiations de la cellule de Sternberg et préciser sa signification.

Je suis heureux de voir enfin *M. Roussy* se ranger aux conclusions de mon rapport, reconnaître que la maladie de Paltauf-Sternberg n'est pas simplement une maladie du tissu lymphatique, et adopter le terme de granulomatose maligne. Je suis particulièrement heureux de constater les interventions très intéressantes que ce rapport a suscitées à la Réunion plénière de la Société Anatomique, et l'accord qui s'est fait sur bien des points de l'étude de cette passionnante question.

SÉANCE DU LUNDI 12 OCTOBRE 1931

(Après-midi)

COMMUNICATIONS SUR LA LYMPHOGRANULOMATOSE  
A PROPOS DES RÉTICULOSES

par

M. Henschen (de Stockholm).

Je vous prie, Monsieur le Président, de vouloir bien accepter ma profonde gratitude pour l'honneur que vous m'avez fait en m'invitant à la séance de cette illustre société.

La granulomatose maligne est, comme nous le savons, une maladie souvent difficile à distinguer d'autres lésions, telles que les lymphosarcomatoses, les leucémies, les tuberculoses atypiques. Surtout, les difficultés diagnostiques sont considérables quand il s'agit des cas de granulomatose très généralisée et atypique.

Parmi les réactions infectieuses chroniques qu'il nous faut séparer de la granulomatose de Sternberg, je désire attirer votre attention sur les réticuloses : réactions productives généralisées du système histiocytaire ou macrophagique entier, extrêmement rares, dont j'ai eu, récemment, l'occasion d'observer un cas remarquable.

Il s'agit d'une femme de soixante-cinq ans, dont la maladie dura cinq années. Au cours de cette période elle avait été observée dans le même hôpital à quatre reprises diverses, fait très heureux pour la connaissance détaillée de l'évolution graduelle de sa maladie.

Je ne m'occuperai pas beaucoup des symptômes cliniques. Dans l'anamnèse, pas de tuberculose, pas de syphilis, pas de rhumatisme ou d'autre infection spéciale. Début insidieux des symptômes avec de longues rémissions entre les quatre périodes d'hospitalisation. Symptômes cardinaux : asthénie, fièvre peu élevée, ne dépassant jamais 39°, anémie progressive (finalement environ un million d'hématies), augmentation peu considérable des monocytes du sang, pas d'éosinophilie, augmentation de volume du foie et de la rate, un peu d'ascite, ictère léger, et voilà tout.

*Diagnostic clinique* précaire, probablement tumeur du foie.

A l'autopsie, j'ai constaté, hors la cachexie, l'anémie et l'ascite, les lésions suivantes :

Le foie est très gros, pesant presque quatre kilos, d'une couleur jaune grisâtre, d'une surface égale, lisse, d'une consistance considérablement augmentée et sans détails évidents à la coupe, en somme à peu près l'image de la cirrhose hypertrophique sans nodules de Hanot. La rate est considérablement hyperplasiée, indurée; les ganglions lymphatiques internes et externes montrent aussi une hyperplasie générale, mais peu considérable; la moelle osseuse est rouge grisâtre.

*Microscopiquement*, j'ai constaté immédiatement qu'il ne s'agissait pas des formes communes de la cirrhose hépatique, mais d'une infiltration du foie, plus ou moins diffuse et dense, par de grandes cellules mononucléées représentant évidemment des cellules de Kupffer proliférées et gonflées. Pas de signes de phagocytose, pas de lipéides dans ces grandes cellules. Les cellules hépatiques étaient,

en grande partie, atrophées ou plus ou moins complètement disparues. Le foie entier était fibreux, et j'ai pu constater, sans aucune difficulté, l'évolution d'un tissu fibroblastique plus ou moins fibrillaire et dense au niveau des infiltrats à grandes cellules. Il existait aussi, dans le tissu fibreux jeune, une infiltration considérable de petits lymphocytes, mais, d'autre part, il n'y avait pas de cellules de Sternberg, pas de cellules géantes, pas de polynucléaires ni d'éosinophiles. Dans le tissu interlobulaire, on observait une prolifération très marquée des canalicules biliaires. La rate présentait en principe la même lésion que le foie : infiltration à grandes cellules de la pulpe, atrophie des nodules lymphatiques. Dans les ganglions lymphatiques, j'ai constaté la même atrophie du tissu lymphoïde, la même prolifération des cellules histiocytaires des espaces interfolliculaires et des sinus. La moelle osseuse présentait aussi une prolifération de grandes cellules très accentuée. Et finalement, fait curieux, non seulement dans les organes hématopoïétiques et dans le foie, mais aussi dans le tissu conjonctif interstitiel et dans le tissu adipeux, il existait la même prolifération de grandes cellules, toujours diffuse et monotone, jamais en forme de foyers ou de petits nodules.

En somme, il s'agit, d'après mon opinion, dans ce cas, d'une réaction productive chronique, généralisée, de cause infectieuse inconnue, ressemblant à plusieurs égards à la granulomatose maligne de Sternberg et surtout aux cas atypiques de cette maladie décrits par des auteurs allemands. D'un autre côté, tout caractère de tumeur granulomateuse est absent; les altérations microscopiques, d'aspect très uniforme, ressemblent beaucoup plus à celles des leucémies chroniques. Pourtant, l'analogie la plus complète n'est pas avec les leucémies, mais avec les cas extrêmement rares, décrits par des auteurs allemands, russes et suisses, sous les noms de histiocytose, endothéliose ou réticulose. Il faut remettre à l'avenir l'interprétation de ces cas intéressants et énigmatiques.

**LOCALISATIONS VERTÉBRALES  
AU COURS D'UNE LYMPHOGRANULOMATOSE MALIGNE.  
LUXATION DE LA COLONNE CERVICALE  
AVEC BRUSQUE COMPRESSION DE LA MOELLE**

par

A. Lemierre et P. Augier (de Paris).

L'observation que nous avons l'honneur de présenter à la Société Anatomique concerne un cas de lymphogranulomatose maligne ayant entraîné la mort à la suite d'une brusque luxation de la colonne cervicale, consécutive elle-même à une fracture de l'axis due, selon toute probabilité, à une localisation de la maladie sur cette vertèbre.

Le diagnostic de lymphogranulomatose maligne a été certifié par une biopsie ganglionnaire. L'autopsie du patient n'a pu être pratiquée; mais un examen radiographique *post mortem* de la colonne cervicale ne permet guère de doute sur la nature de la lésion osseuse qui a subitement abrégé l'évolution de la maladie.

OBSERVATION. — M. S., menuisier, âgé de quarante-trois ans, entre le 13 octobre 1930 à l'hôpital Bichat.

Il souffre de violentes douleurs dans la région fessière du côté droit. L'altération progressive de son état général l'inquiète. Il a pris sa température et constaté de la fièvre.

Depuis le mois d'avril 1930, les douleurs surviennent quatre ou cinq fois par jour, brusquement, à heure fixe. Elles durent une heure ou deux, puis disparaissent aussi soudainement qu'elles sont venues. Elles sont très vives, et le malade insiste sur leur caractère névralgique et la régularité de leur horaire. Elles siègent en arrière, dans la région sacro-coccygienne. La limite supérieure du territoire douloureux est marquée par l'interligne lombo-sacré. La douleur descend jusqu'à l'anus sur la ligne médiane. Elle se propage presque exclusivement du côté droit jusqu'au pli fessier en arrière, et sur la face antérieure de la cuisse jusqu'au pli inguinal.

Simultanément, du prurit a fait son apparition, limité tout d'abord aux plis du coude et aux jambes.

Ces deux symptômes encore isolés l'incommodent, mais lui permettent de continuer son travail.

Le 15 août 1930, il part à la campagne pour se reposer, mais ne retire aucun bénéfice de ce séjour et continue à s'amaigrir.

Fin septembre, les douleurs se modifient. Les crises deviennent moins fréquentes. Elles surviennent le soir ou dans la première partie de la nuit, empêchant alors le sommeil. Elles durent une heure ou deux, mais ne sont plus suivies de sédation complète. Il persiste une sensation d'endolorissement.

Il apparaît de nouveaux symptômes.

Aux douleurs et au prurit viennent s'ajouter des sueurs abondantes, qui succèdent à la crise douloureuse vespérale.

Le malade a pris sa température du 17 au 19 septembre, elle est irrégulière et ses degrés extrêmes sont 37°4 et 39°6.

Enfin, l'amaigrissement s'accroît, bien que l'appétit du sujet soit conservé et qu'il n'éprouve aucun trouble digestif.

C'est alors qu'il se fait admettre à l'hôpital Bichat, où nous l'examinons pour la première fois le 13 octobre 1930.

Les téguments de ce sujet fébrile et émacié montrent des lésions de grattage aux membres inférieurs.

Le membre inférieur droit est le siège d'une certaine gêne fonctionnelle. Le malade s'assied difficilement. Cette gêne est ancienne et remonte à la blessure par balle dont on constate les orifices d'entrée et de sortie.

L'orifice d'entrée siège dans la région coccygienne. L'orifice de sortie sur le grand trochanter. Les cicatrices sont déprimées et étendues.

Il n'existe aucun signe objectif de lésion nerveuse, en particulier dans le territoire des membres inférieurs.

Le rachis est indemne, ainsi que le montrent l'examen clinique, puis une radiographie.

Dans la région inguinale droite, on sent quelques ganglions durs, mobiles, indolores. Cette adénopathie est diffuse, car on trouve d'autres ganglions moins volumineux dans les régions carotidienne, inguinale gauche et dans les creux axillaires.

Au sommet du poumon droit, les vibrations paraissent un peu augmentées, la toux et la voix retentissent de façon un peu plus marquée.

Les autres appareils sont normaux.

La rate n'est pas augmentée de volume.

Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine.

Cet état douloureux et fébrile s'accompagne d'hyperleucocytose (14.000 globules blancs) et de polynucléose (81 %) sans éosinophilie.

**Antécédents.** — En interrogeant le malade sur ses antécédents, on l'amène à préciser que sa plaie a longtemps suppuré à deux reprises.

Au moment de la blessure, en 1918, la fistule coccygienne a duré cinq mois et nécessité une intervention chirurgicale secondaire pour se tarir. En 1923, il

s'est formé une fistule trochantérienne au point de sortie du trajet. La fistule s'est refermée spontanément après quatre mois de suppuration.

Il sait aussi qu'il a contracté la syphilis il y a quatorze ans. Il ne s'est jamais fait traiter et ne présente aucun symptôme clinique actuel de cette affection.

Devant ces douleurs localisées, sans signes de lésion nerveuse, la fièvre, l'hyperleucocytose et la notion de cette suppuration chronique de la fesse, on passe le malade dans le service du docteur Mocquot pour explorer le trajet de la blessure.

Le 23 octobre 1930, M. Mocquot procède à l'ablation d'un fragment osseux. Cette intervention est suivie d'une courte chute thermique et d'une atténuation des douleurs, au dire du malade.

Quatre jours après, la température oscillante et irrégulière reprend. Le prurit est toujours aussi marqué aux membres inférieurs. L'état général continue à s'aggraver. On procède, le 3 novembre, à la biopsie d'un ganglion inguinal, et sur les coupes on constate l'existence de cellules de Sternberg.

Dans les premiers jours de novembre, les poussées douloureuses s'accompagnent d'accès fébriles pseudo-palustres.

Ces accès débutent par une série de frissonnements avec claquement des dents. Les douleurs apparaissent peu à peu, deviennent très vives. La température prise à ce moment s'élève à 40°. La poussée s'achève par une crise sudorale.

Dans l'ensemble, la température est très irrégulière, élevée, l'état général est mauvais. Aussi, avant d'entreprendre un traitement radiothérapique, on essaye l'action de la trypaflavine.

On fait en dix jours cinq injections intraveineuses, deux de dix centigrammes et trois de vingt centigrammes, du 7 au 17 novembre.

La médication est bien supportée, l'urée sanguine ne dépasse pas 0 gr. 44.

Son action est médiocre. Le phénomène subjectif, les douleurs, seraient peut-être atténués. Mais les ganglions continuent à augmenter de volume et la courbe thermique n'est en rien modifiée.

Vers la fin novembre, le malade se plaint de fourmillements légers dans la plante des pieds et d'anesthésie plantaire.

On trouve alors une exagération des réflexes tendineux rotuliens et achilléens. contrastant avec l'atrophie des masses musculaires. Le réflexe cutané plantaire se fait en extension du côté droit.

L'atrophie musculaire, très marquée, n'est pas localisée aux membres inférieurs.

Il n'existe pas de zone anesthésique bien définie. L'hypoesthésie est générale chez ce malade assez obnubilé.

On demande au docteur Beaujard d'entreprendre le traitement radiothérapique de ce malade, et il subit une première série d'irradiations échelonnées en six séances durant un mois, du 24 novembre au 24 décembre.

Le traitement n'amène qu'une régression partielle des adénopathies.

La courbe thermique n'est en rien modifiée. Elle reste instable, irrégulière, avec des clochers à 40°.

L'état général ne s'améliore pas. Le malade continue à maigrir.

L'hyperleucocytose avec polynucléose persiste, cependant que le taux des globules rouges s'abaisse légèrement et transitoirement.

Les symptômes fonctionnels ne sont pas atténués.

Le prurit est intense, entraînant des lésions de grattage diffus.

Les douleurs s'aggravent, empêchant le malade de dormir et nécessitant l'emploi de la morphine.

Durant le mois de janvier, les douleurs changent peu à peu de caractère. Elles sont bilatérales, plus symétriques, prédominant toujours dans la fesse droite.

Le malade accuse aussi une douleur à la pointe de l'omoplate.

Les réflexes rotuliens sont toujours vifs, intenses, contrastant avec les réflexes achilléens.



Le réflexe cutané plantaire se fait maintenant en flexion des deux côtés. Du 20 janvier au 19 février, on fait encore sept séances de radiothérapie.

La température s'abaisse du 1<sup>er</sup> au 20 février, sans redevenir complètement normale.

Mais l'altération de l'état général continue à progresser sans rémission. Le prurit, les douleurs, ne sont en rien atténués.

On fait succéder au traitement radiothérapique une cure arsenicale par le cacodylate de soude. Mais surtout, on est obligé d'employer de la morphine à très hautes doses (6 centigrammes) pour calmer les douleurs vraiment intolérables de notre patient.

La température, qui n'était jamais revenue tout à fait à la normale, remonte à partir du 5 mars sans dépasser toutefois 39°.

Le 7 mars, le malade attire notre attention pour la première fois sur des douleurs cervicales gauches, les douleurs n'ont pas d'irradiations. Il se plaint toujours de ses douleurs sacro-coccygiennes.

Le 14 mars, les douleurs sont plus violentes. Elles sont bilatérales. Leurs irradiations atteignent l'occiput et le creux sus-claviculaire.

Dans les régions carotidiennes, on perçoit de grosses adénopathies avec leurs caractères habituels.

Dans la région de la nuque, sur la ligne médiane, au lieu de la dépression sous-occipitale normale, on sent une tuméfaction dure, indolore, qui n'existait pas lors des examens précédents faits dans le but de rechercher les ganglions de la nuque.

Le malade éprouve de grandes difficultés à mouvoir la tête latéralement.

Dans la nuit du 15 au 16 mars, il ressent des douleurs très violentes dans la nuque et s'aperçoit ensuite que ses membres inférieurs ne lui obéissent plus. Puis, les membres supérieurs se paralysent, et le 16 mars, au matin, nous trouvons notre malade quadriplégique.

Toute motilité volontaire est abolie dans les membres. Il peut encore ébaucher une flexion de la cuisse droite sur le bassin, mais ne peut plus s'asseoir. Les muscles sont flasques, non contracturés.

Le réflexe achilléen est aboli des deux côtés. Les réflexes rotuliens et les réflexes tendineux des membres supérieurs sont conservés.

Les réflexes cutanés plantaires et cutanés abdominaux sont abolis.

Le malade éprouve le besoin d'uriner, mais ne peut le satisfaire.

Un examen rapide de sa sensibilité montre une hypoesthésie tactile généralisée aux membres et au tronc. Elle contraste avec l'hyperesthésie de la jambe droite.

Le malade, allongé sur le dos, garde la tête immobile. Il ne peut la tourner à droite ni à gauche, mais ébauche de légers mouvements de flexion. On est frappé par la dépression plus marquée du creux sus-sternal.

En palpant avec précaution, on sent une exagération de la saillie postérieure médiane constatée les jours précédents.

Le lendemain, 17 mars, le membre inférieur gauche est complètement impotent.

Il n'y a pas de changement dans le tonus musculaire ni dans l'état des réflexes tendineux.

Le réflexe cutané plantaire se fait en extension des deux côtés et s'accompagne d'un retrait de tout le membre. Le réflexe de défense n'est pas obtenu par la flexion plantaire forcée de l'avant-pied.

Les troubles sphinctériens se sont confirmés, il a fallu sonder le malade la veille au soir. Il n'a pas été à la selle.

Le malade n'a pas de douleurs ni de paresthésies. La perception tactile est conservée quoique très diminuée, sur tout le territoire cutané des membres et de la face antérieure du tronc.

Il n'existe pas de modifications oculo-palpébrales. La température, qui était de 38° la veille de la quadriplégie, et ne descendait jamais au-dessous de 37°, tombe à 36° durant tout le lendemain, pour atteindre 37° et 37°4 le surlendemain.

Le pouls est à 80. On compte 16 mouvements respiratoires par minute.

Le malade, pleinement lucide, se rend compte de la gravité de son état, et meurt dans la nuit du 17 au 18 mars, quarante-huit heures après la production de cette quadriplégie.

Les examens hématologiques pratiqués durant le séjour du malade dans notre service ont donné les résultats suivants :

DATES	NUMÉRATION GLOBULAIRE		FORMULE LEUCOCYTAIRE POUR CENT					
	Globules rouges	Globules blancs	Neutrophiles	Eosinophiles	Basophiles	Lymphocytes	Moyens Mono	P. Anormales
15 oct. 30.	3 830 000	14.000	81	0	0	4,5	14,5	4 myélo. neutrophiles.
7 nov. 30..	3.020.000	10.400	76	0	0	11,5	8,5	
19 nov. 30. .	2 460 000	10 200	79	0	0	19	2	Poikilocytose. légère anisocytose.
18 déc 30. .	2 660.000	11.600	77	1	0	11,5	10,5	
17 mars 31..	3 746 000	13.776	85	0	0,5	6	8,5	

Le taux de l'urée sanguine est de 0 gr. 37 le 22 octobre 1930 et 0 gr. 44 le 14 novembre 1930.

Malgré l'absence de signes radiologiques de tuberculose pulmonaire et de signes stéthacoustiques, on chercha les bacilles de Koch, mais en vain, dans l'expectoration, en particulier au mois de janvier 1931.

**RÉSUMÉ DE L'OBSERVATION.** — En résumé, il s'agit d'une maladie de Hodgkin à évolution rapide, puisqu'il s'écoule onze mois seulement entre les débuts cliniques de l'affection et la mort due à une fracture spontanée de l'axis.

La douleur et le prurit sont, pendant six mois, les premiers et seuls symptômes. Le prurit est resté localisé aux membres inférieurs.

L'apparition d'un syndrome infectieux, coexistant avec les douleurs fessières unilatérales, et la notion d'une ostéomyélite traumatique récidivante du même côté contribuent à faire hésiter le diagnostic. Il est tranché par une biopsie ganglionnaire, cependant que le tableau de l'affection se complète.

Les adénopathies superficielles, surtout inguinales, se développent.

Il n'existe aucun symptôme clinique ni radiologique d'adénopathie médiastinale.

L'état général s'altère. La température persiste irrégulière, coupée d'accès pseudo-palustres durant toute l'évolution ultérieure.

La formule hématologique, à peu près constante durant le cours de l'affection, est caractérisée par une hyperleucocytose modérée, qui oscille entre 10.400 et 14.000 globules blancs, avec polynucléose aux environs de 80 %, sans éosinophilie.

1° *Action du traitement.* — Nous n'insisterons pas sur le peu d'efficacité du traitement radiothérapique qui influe un peu sur les masses ganglionnaires, mais ne parvient pas à faire tomber la fièvre ni à faire baisser le taux de l'hyperleucocytose. Durant le traitement, les globules rouges passent d'un chiffre moyen de 3.800.000 à 2.460.000. Le traitement n'a pas d'influence sur le cours de l'affection, il ne l'améliore ni ne le précipite.

2° *Troubles nerveux.* — Ces phénomènes nerveux sont de deux sortes, répondant à des lésions localisées d'une part à la région lombo-sacrée, d'autre part à la région cervicale.

La ténacité des douleurs de la fesse, leur évolution coupée de paroxysmes, la résistance aux thérapeutiques usuelles, plaident en faveur de leur caractère radiculaire. Leur bilatéralisation ultérieure confirme cette interprétation, ainsi que l'apparition ultérieure de paresthésie et de troubles de sensibilité profonde (le malade ne perçoit plus très bien le sol sur lequel il marche).

Cependant on ne trouve pas d'abolition localisée d'un réflexe, l'amyotrophie des membres inférieurs n'est pas plus marquée que celle des autres masses musculaires, on ne peut pas lui attribuer une origine névritique.

Signalons, en passant, qu'on a trouvé de façon transitoire une inversion du réflexe cutané-plantaire du côté droit.

En l'absence d'un contrôle anatomique, nous devons ne nous appuyer que sur le territoire douloureux pour essayer de localiser les racines atteintes.

La douleur de la face antérieure et de la face externe de la cuisse, bien limitée par le pli inguinal, implique l'atteinte de L<sub>1</sub> et de la face postérieure de la fesse intéresse S<sub>4</sub>.

Signalons ce fait paradoxal, que notre malade ne s'est jamais plaint de douleurs à type sciatique.

Nous noterons aussi le caractère très précoce de l'apparition des douleurs qui ont été, avec le prurit, le premier signe de l'affection chez notre malade.

Nous ne pouvons que nous livrer à des hypothèses sur le processus anatomique qui a provoqué cette atteinte nerveuse.

La radiographie de la colonne lombaire, qui ne montre aucune altération des pièces osseuses sur un cliché pris le 6 décembre 1930, soit huit mois après le début de la maladie, nous a écarté l'idée d'un processus semblable à celui que nous avons constaté au niveau de la colonne cervicale; il faut donc invoquer la compression des troncs nerveux, à la sortie des trous de conjugaison, par une masse granulomateuse plaquée contre la colonne vertébrale, analogue à celle qu'ont trouvée M. L. Boivin, M<sup>lle</sup> Fayot et M. Beinis.

On peut aussi penser à une métastase lympho-granulomateuse développée dans l'espace épidural et comprimant les racines comme dans le cas de MM. Cain, Rachet et Horowitz.

3° *Les accidents cervicaux.* — Les accidents cervicaux sont dus indubitablement à un processus d'ostéite qui a frappé le corps de l'axis, les douleurs cervicales n'ont précédé que de huit jours la fracture de l'axis.

Le processus d'ostéite est donc resté très longuement latent.

a) En l'absence de pièces anatomiques, nous pouvons affirmer ce pro-

cessus sur la radiographie de profil prise *post-mortem* ; ce cliché affirme l'envahissement de l'axis par le processus granulomateux, donnant les symptômes radiographiques à l'étude desquels se sont attachés, depuis l'observation princeps du professeur Askanazy, MM. Sicard, Belot, Coste et leurs collaborateurs, et qui ont été bien étudiés dans la thèse de Kimpel inspirée par le docteur Belot.

Notre cliché montre de façon extrêmement nette l'atteinte du corps de l'axis, avec un trait de fracture oblique, en bas et en arrière, partant du corps et intéressant les masses latérales.

Cette fracture entraîna un déplacement de l'atlas par rotation.

b) Le processus est exclusivement limité aux corps vertébraux. Le disque intermédiaire entre C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub> est indemne.

Le corps de l'axis a pris un aspect moucheté aréolaire, caractérisé par l'alternance de parties sombres et de parties plus claires correspondant à des pertes de substance.

c) Il semble exister également une altération du bord supérieur de C<sub>2</sub>, mais il est très difficile à la seule lecture de ces clichés de préciser s'il s'agit d'une lésion massive localisée ou de lésions disséminées, correspondant à deux processus différents, le premier à une origine statique, le second à un envahissement de voisinage.

d) Nous noterons aussi le niveau particulièrement élevé de la localisation de l'atteinte vertébrale.

A notre connaissance, l'atteinte de l'axis n'a pas encore été signalée dans les complications vertébrales de la maladie de Hodgkin ; le professeur Askanazy note une altération de la cinquième vertèbre cervicale.

MM. Louste, Thibaut, Vallière-Vialeix, constatent sur leur radiographie la disparition des quatrième et cinquième vertèbres cervicales.

Ce fait anatomique explique que la quadriplégie soit exceptionnellement signalée dans la maladie de Hodgkin.

Il n'existe, à notre connaissance, qu'une observation analogue, rapportée par le docteur Paiseau, observation sans autopsie, mentionnée par l'auteur au cours d'une discussion à la Société médicale des Hôpitaux.

#### CONSIDÉRATIONS ANATOMO-THÉRAPEUTIQUES A PROPOS DE LA LYMPHOGRANULOMATOSE MALIGNE

par

M. Loeper et A. Lemaire (de Paris).

Des différents traitements qu'on a jusqu'à présent recommandés contre la lymphogranulomatose maligne, aucun ne s'est montré capable de guérir cette affection : leur efficacité n'est que partielle ou temporaire, et leur action s'épuise vite lorsqu'on en répète l'application. L'ignorance où nous sommes d'une étiologie certaine ne permet pas d'espérer la découverte prochaine du médicament curateur. Mais la fréquence de la tuberculose, que T. Vasilu décèle dans 50 % des cas de lymphogranulomatose maligne, ouvre à la thérapeutique une voie assez nouvelle. C'est ainsi que nous

avons été amenés à essayer l'antigénothérapie et la chrysothérapie. Les deux observations suivantes résument nos tentatives : outre l'intérêt clinique qu'elles offrent, elles prêtent à des considérations anatomo-thérapeutiques intéressantes.

\*\*

Th..., cinquante-deux ans, vient consulter en mai 1930 parce que, depuis deux mois, il se sent fatigué, s'essouffle facilement à l'effort, et ressent des accès fébriles intermittents. Ces derniers ressemblent si nettement à ceux du paludisme qu'un médecin a conseillé des injections de quinine uréthane. La dyspnée est nulle au repos. Il n'y a ni toux, ni expectoration, ni douleurs thoraciques. L'examen révèle seulement un syndrome de condensation pulmonaire apicale gauche, et l'écran radioscopique une ombre homogène étendue à la presque totalité du lobe supérieur gauche. Il n'existe pas de circulation collatérale ; la rate n'est pas perceptible, le malade n'accuse pas de prurit. Les aires ganglionnaires superficielles sont normales, sauf au niveau du creux sus-claviculaire gauche, où deux petits ganglions sont perceptibles : la biopsie de l'un d'eux indique seulement une formation lymphoïde d'aspect uniforme, semée de rares polynucléaires, avec disparition des follicules, sans sclérose ni épaississement de la trame réticulée, sans cellules de Sternberg ni infiltration éosinophile. Dans le sang, on trouve 6000 globules blancs, dont 81 % de polynucléaires neutrophiles, et 5 % d'éosinophiles. Le diagnostic posé est celui de lymphadénome médiastinal.

Après dix séances de radiothérapie, le lobe pulmonaire supérieur gauche et le médiastin sont complètement nettoyés ; les accès fébriles ont disparu. Mais, en octobre 1930, à l'occasion d'une récurrence médiastinale, on remarque que les ganglions axillaires et inguinaux commencent à s'hypertrophier, que la rate est perceptible, que le prurit est apparu. L'examen du sang révèle alors une leucocytose à 13.000, avec 83 % de neutrophiles et 3 % d'éosinophiles. Le diagnostic de lymphogranulomatose maligne est donc vraisemblable. Il se confirme peu après par la survenue d'une métastase osseuse sur la troisième vertèbre lombaire, qui se traduit, outre son aspect radiologique typique, par des douleurs névritiques et une parésie du quadriceps crural gauche. Les urines sont fortement albumineuses (4 à 6 grammes par litre). L'inoculation au cobaye du sang et de l'urine ne donne aucun résultat.

La radiothérapie à nouveau instituée, ne provoque qu'une amélioration partielle des signes médiastinaux. Dix injections sous-cutanées de 1 centimètre cube d'antigène méthylique pur de Nègre et Boquet sont alors pratiquées. Elles se montrent absolument inactives. La cachexie fait de rapides progrès, et la mort survient en mai 1931, dans un syndrome fébrile et asphyxique. L'autopsie et les examens microscopiques qu'elle a permis montrent qu'il s'agit d'une lymphogranulomatose maligne ; deux particularités méritent seules d'être signalées. L'une consiste dans l'envahissement des deux tiers de chaque rein par un processus granulomateux pur non sclérosant, l'autre dans l'existence d'une péritonite peu exsudative, très fibrineuse, agglutinant les anses intestinales et dont les conditions de la nécropsie n'ont pas permis de rechercher le germe.

\*\*

B..., trente-deux ans, entre à la Pitié en novembre 1930, porteur de tous les signes cardinaux d'une lymphogranulomatose maligne. Une biopsie ganglionnaire préalablement faite par I. Bertrand, qui a bien voulu nous communiquer ses coupes, en prouve l'authenticité indiscutable. Le malade aurait déjà subi, en 1929, plusieurs séances d'irradiation qui auraient amendé un syndrome médiastinal débutant.

Actuellement, cette lymphogranulomatose maligne est surtout cervico-médiasti-

nale ; la rate est hypertrophiée, le prurit intense. Le chiffre des globules blancs ne dépasse pas 6000 avec 80 % de neutrophiles et 6 % d'éosinophiles.

Il existe en outre : 1° un ictère franc cholurique avec décoloration des matières, survenu à la fin d'une cure d'acétylarsan et dont l'évolution montrera qu'il s'agit d'un ictère biotrope non spécifique.

2° Un tabes avec abolition des réflexes tendineux des membres inférieurs, hypotonie musculaire, troubles sphinctériens, signe d'Argyll et paralysie de la troisième paire à droite. La syphilis du malade, qui remonte à 1918, a été précocement, énergiquement et régulièrement traitée, avant comme après l'apparition du tabes. La ponction lombaire, faite à l'entrée, ramène un liquide parfaitement normal. La réaction de Bordet-Wassermann dans le sang est négative. Cette association d'une lymphogranulomatose maligne et d'une syphilis nerveuse, déjà signalée par Hufnagel et Jonesco, est curieuse à plus d'un titre et mériterait qu'on y insiste : nous dirons seulement qu'elle n'autorise pas à invoquer, à l'origine de la lymphogranulomatose maligne, l'intervention de la syphilis.

3° Un syndrome de débilité mentale avec idées d'indignité, refus de nourriture, craintes d'empoisonnement et hallucinations auditives qui réalisent par moments un véritable délire d'influenca.

L'évolution de la lymphogranulomatose est absolument caractéristique. Un mois après l'entrée survient une pleurésie double séro-fibreuse, riche en éosinophiles dont le taux oscille autour de 40 %. Le liquide pleural, le sang et les urines, prélevés au cours d'une poussée fébrile, sont injectés au cobaye avec un résultat nul. Peu après apparaît une métastase sternale. Enfin et surtout, deux poussées ganglionnaires cervico-médiastinales se manifestent à deux mois d'intervalle, qui se traduisent par une bradypnée permanente avec tirage et cornage, cyanose et bouffissure du visage et accompagnement de fièvre. Par deux fois, l'injection intra-veineuse de 0,25 à 0,50 de crisalbine provoque, en cinq à six jours, la disparition des signes fonctionnels et de la fièvre, la régression des adénopathies cervicales. Cet heureux effet est d'ailleurs transitoire. La première fois il a duré cinq à six semaines, la seconde une semaine seulement. Ce fait tient sans doute à ce que la cure aurique a été insuffisante : nous n'avons pas osé la continuer ni l'intensifier par suite de la survenue d'un zona thoraco-brachial droit. Cette éruption coïncida avec une nouvelle poussée médiastinale : deux séances de radiothérapie en procurèrent la sédation et firent tomber la fièvre. L'action de la thérapeutique radiée s'est montrée curieusement similaire à celle de la thérapeutique aurique, comme l'objective la courbe thermique du malade.

\*\*

Ces deux observations sont intéressantes à plus d'un titre. Au point de vue clinique, la première a trait à une forme médiastinale observée dès son début, c'est-à-dire au stade lymphoïde, leucopénique, sans splénomégalie ni prurit, sans éosinophilie locale ni générale, et dont les signes cardinaux sont apparus progressivement durant l'évolution, jusqu'à donner à la maladie son tableau classique. La seconde concerne un cas de lymphogranulomatose maligne beaucoup plus régulière dans sa symptomatologie, et qui s'associe curieusement à une syphilis nerveuse non évolutive, sans qu'il existe pourtant entre celle-ci et celle-là un rapport de causalité.

A l'origine de ces deux cas, rien n'autorise à incriminer la tuberculose : les examens de crachats, les inoculations au cobaye, la recherche des bacilles sur coupes biopsiques ou nécropsiques ont été constamment négatifs. Pourtant, la fréquence avec laquelle est signalée maintenant l'association de la tuberculose à la lymphogranulomatose maligne nous a sem-



blé une raison suffisante pour essayer, d'une part, l'antigénothérapie bacillaire, d'autre part, la chrysothérapie.

Dans notre premier cas, l'antigénothérapie instituée, il est vrai, à un stade tardif, aboutit à un échec complet. Cette médication, habituellement active dans les « tuberculoses externes », ne peut sans doute rien donner dans une affection dont les lésions et l'évolution sont à ce point différentes des tuberculoses folliculaires à forte densité bacillaire.

Le second cas, au contraire, nous permet de croire que les sels d'or méritent d'être employés largement dans le traitement de la lymphogranulomatose maligne. Ils ont fait régresser les adénopathies et tomber la fièvre ; ils ont provoqué un abaissement relatif de la leucocytose sanguine, qui, avant l'institution de l'aurothérapie, atteignait jusqu'à 20.000, et qui depuis, malgré le caractère évolutif de l'affection, n'a pas dépassé 10.000. Sur les ganglions et sur la fièvre, ils se sont montrés tout aussi actifs que l'irradiation. Et pourtant, ils ont été administrés trop parcimonieusement, puisque notre malade, en trois mois et demi, n'a reçu que 2 gr. 75 de crislaline.

Pour juger la valeur de la chrysothérapie, nous croyons qu'il y aurait lieu de l'instituer plus précocement et d'utiliser, non pas les préparations hydrosolubles par voie veineuse, mais les sels hyposolubles par voie musculaire, dont la supériorité dans d'autres affections a été démontrée, par Fournier et Mollaret, Lebeuf et Mollard, en France, par Feldt, en Allemagne. Le médicament acquiert de la sorte une lenteur de résorption, une continuité d'action, qui permettent sans danger une véritable saturation de l'organisme. Ces avantages conviennent idéalement au traitement d'une affection aussi régulièrement progressive que l'est la lymphogranulomatose maligne.

Mais il y a plus. Les travaux de Schlossberger, de Feldt et Schott, ont montré que l'or se fixe avec une élection singulière aux points nodaux des mailles du tissu réticulé, et active les fonctions du mésenchyme. Aidé du soufre qui lui est associé, il agit là, d'une part, comme un catalytique favori sans les oxydations, d'autre part, comme facteur de sclérose. A comparer les biopsies ganglionnaires qui, chez notre malade, ont été effectuées avant et après l'administration de crislaline, on ne peut qu'être frappé du développement considérable de la sclérose. Celle-ci, initialement périganglionnaire, est devenue intraganglionnaire ; là elle n'est pas adulte, mais jeune ; elle n'est pas rubannée, mais pénicillée ; elle s'insinue, sous forme d'un chevelu plus ou moins épais, entre les éléments lymphoïdes qu'elle dissocie, puis étouffe. Par places, elle laisse voir de nombreux fibroblastes ; ailleurs, elle semble se développer comme une réticulose aux dépens de la trame du ganglion. Les éosinophiles sont plus rares, les cellules de Sternberg presque totalement absentes.

Ces faits expérimentaux et anatomo-cliniques justifient donc l'emploi des composés auriques dans les syndromes adéniques, mais ils ne leur confèrent aucune spécificité d'action. Leur efficacité, si elle se confirme dans la lymphogranulomatose maligne, ne permet pas d'incriminer, à l'origine de cette affection, l'intervention du virus tuberculeux sous sa forme bacillaire ou sous sa forme filtrable, mais elle constitue un argument non négligeable en faveur de la nature infectieuse ou parasitaire du processus granulomateux.

**DISCUSSION.** — *M. Huguenin.* — Dans le service de M. le professeur Roussy, nous avons, à plusieurs reprises, depuis deux ans, essayé de traiter par la chrysothérapie les lymphogranulomatoses, conjointement avec les recherches biologiques que nous avons poursuivies.

A l'encontre de MM. Loeper et Lemaire, nous n'avons obtenu aucun résultat appréciable. Il est vrai que nous ne nous sommes pas servis d'une solution huileuse, à résorption lente, mais d'une solution aqueuse, par voie intraveineuse, la même qui donne d'excellents résultats dans la majorité des adénopathies tuberculeuses.

Il y a, dans ces résultats opposés, une contradiction en tous cas évidente.

Je voudrais souligner cependant (j'avais signalé ce fait dans un récent article ; je l'ai depuis, à plusieurs reprises, constaté encore) que la chrysothérapie échoue habituellement dans les adénopathies tuberculeuses qui s'accompagnent d'une cuti-réaction négative. Or, les cas de lymphogranulomatose, où nous essayâmes l'or, avaient une cuti-réaction négative à la tuberculine. Il serait intéressant de savoir s'il en était différemment dans le cas heureux de M. Loeper.

#### LA RÖENTGENTHÉRAPIE TOTALE PAR CHAMPS SÉPARÉS ET LA TÉLÉRÖENTGENTHÉRAPIE DANS LA LYMPHOGRANULOMATOSE

par

F. Sluys (de Bruxelles).

Le but de la présente communication est de montrer les modifications apportées aux méthodes röntgenthérapiques dans la lymphogranulomatose maligne, par les idées actuellement en cours au sujet de cette maladie.

Autrefois, les röntgenthérapeutes se contentaient d'irradier les ganglions granulomateux au fur et à mesure de leur apparition ; ils constataient généralement une amélioration rapide ; la fonte rapide des ganglions entraînait la disparition des symptômes de compression ; les symptômes généraux s'amendaient ; les malades jouissaient parfois et pendant un certain temps d'un état de santé apparemment parfait, mais souvent il subsistait une séquelle symptomatique, signe indubitable de la persistance d'un foyer granulomateux non reconnaissable. Dans tous les cas, la récurrence apparaissait plus ou moins rapidement et, chose curieuse, presque toujours à des localisations distantes des plages irradiées. Presque tous les granulomateux meurent d'une récurrence profondément située, intra-thoracique ou abdominale, localisation diagnostiquée, alors que le malade est déjà fortement affaibli ou anémié ; les rayons appliqués n'arrivent plus à temps pour détruire le foyer granulomateux.

Les autopsies de lymphogranulomateux, toujours plus fréquentes, enseigneront que les lésions sont toujours plus étendues et plus graves que ne le faisait soupçonner l'examen clinique le plus soigneux : c'est pour ces raisons cliniques et anatomo-pathologiques qu'il y a une légitime tendance à étendre largement les irradiations, non seulement aux paquets

ganglionnaires aisément palpables, mais aussi aux autres régions ganglionnaires qu'on a tout lieu de croire atteintes. Il arrive parfois qu'après irradiation des creux sus-claviculaires, axillaires et des plages pulmonaires, dans les cas d'une lymphogranulomatose à type thoracique, il persiste du prurit et des poussées de température. Une série d'irradiations « à l'aveugle » sur les régions paravertébrales et abdominales fait disparaître tous ces symptômes.

Au point de vue de la technique à suivre, on est d'accord pour n'employer que la radiothérapie pénétrante : celle-ci, soit dit en passant, ne paraît pas avoir un effet différent sur les cellules du granulome, mais permet une répartition spatiale de l'énergie radiante telle que les ganglions profondément situés absorbent des doses suffisantes à leur destruction. Les irradiations doivent être fractionnées et les doses étalées dans le temps et réparties en plusieurs semaines; l'observation clinique doit seule être le guide du radiothérapeute dans l'application d'un plan de traitement qui n'a rien de rigoureux ou d'absolu.

Beaucoup d'auteurs font de la lymphogranulomatose une affection générale de tout le système réticulo-endothélial ; il serait par conséquent logique d'élargir les irradiations à tout le corps. Les irradiations très larges, et à plus forte raison les irradiations étendues à tout le corps, présentent un certain danger; en effet, on conçoit difficilement qu'on puisse atteindre avec des doses suffisantes toutes les cellules qu'on désire détruire sans altérer de façon définitive la santé générale des malades. Aussi, nous avons imaginé une méthode spéciale de radiothérapie totale, et nous l'avons appliquée avec toute la prudence requise.

Le malade tout entier est partagé en dix à quatorze portes d'entrée; ces larges plages sont irradiées successivement au moyen de doses faibles (500 R français tous les deux jours); le rayonnement est pénétrant et fortement filtré (0,5 mm. cuivre et 1 mm. Al.), la distance de l'anticathode à la peau étant généralement de 40 à 50 centimètres.

Les malades supportent généralement bien ce traitement. Nous avons constaté un fait curieux : les ganglions non encore irradiés disparaissent parfois au cours d'irradiations appliquées sur d'autres régions distantes de la plage irradiée. Cette action à distance a été signalée autrefois (Aubertin).

Enhardis par les résultats obtenus et surtout par la façon dont les malades supportaient les irradiations totales à grands champs séparés, nous avons été amenés à tenter une nouvelle méthode de traitement : la *télérœntgénéthérapie*. Elle consiste, comme son nom l'indique, en applications de rayons X, faites à grande distance : 1 m. 50 et plus, de façon à comprendre le corps tout entier dans le faisceau émanant de l'ampoule. La télérœntgénéthérapie a été déjà appliquée dans d'autres pays. Nous avouons qu'au moment où nous faisons nos essais, nous ignorions ces tentatives. Le professeur Teschendorff a tenté la télérœntgénéthérapie dans des cas d'hématologie (leucémies, myéloïde et lymphoïde, etc.), y compris la lymphogranulomatose maligne. Il semble qu'il ait actuellement abandonné l'application de la télérœntgénéthérapie des lymphogranulomateux, à cause des réactions trop violentes qu'elle provoque chez ses malades, déjà si fragiles. Nous sommes d'ailleurs au seuil d'une thérapeutique des plus intéressantes, où les tentatives doivent être très prudentes dans un domaine quasi inexploré. Il existe une expérimen-

tation sur les animaux (Nater et Schintz), qui nous incite à la prudence; l'irradiation totale de souris en particulier provoque la mort pour la dose dite « dose érythème ». Il y aurait même là une sorte de test (Mausdosis).

Nous avons nous-mêmes une petite expérience de la téléroentgénéthérapie. Nous avons essayé, — il y a quelques années déjà, — les irradiations « in toto » au moyen de rayonnement peu pénétrant à doses faibles pour des affections cutanées couvrant le corps entier : psoriasis, parapsoriasis, prurit sénile; nous avons été forcés de cesser ces essais à cause de la violence des réactions générales pour des doses relativement petites.

Lorsque nous avons essayé la première fois la téléroentgénéthérapie pénétrante dans des cas de leucémie myéloïde, leucémie lymphoïde et lymphogranulomatose, nous avons constaté les mêmes phénomènes, c'est-à-dire que les malades étaient pris pour des doses faibles de malaises très importants, tels que vomissements violents, température, asthénie, insomnies, agitation, etc. Nous avons abaissé les doses et nous avons constaté que, pour chaque individu, il existe un véritable « seuil » de la réaction qu'il ne faut pas dépasser. Ce seuil varie de 20 à 50 r. (unité internationale). Il faut donc pour chaque malade faire une exploration de la sensibilité aux rayons; une fois établie la dose maximum qu'on peut appliquer en une fois, on peut, sans inconvénient, renouveler cette dose chaque jour sans produire de réactions désagréables. En général, nous ne faisons ces applications que deux fois par semaine, une fois sur la partie antérieure et une fois sur la partie dorsale de nos malades.

Nous constatons très rapidement chez les lymphogranulomateux, surtout dans les formes thoraciques, une amélioration de l'état général, amélioration qui s'accompagne d'une augmentation de poids. Dans les cas où il y a de gros paquets ganglionnaires, nous conseillons cependant d'attaquer d'abord le malade par une série d'irradiations totales à champs séparés et, lorsque cette série est terminée et que les ganglions ont disparu, nous commençons les séances de téléroentgénéthérapie, dans le but de maintenir le malade en bonne santé, d'assurer en quelque sorte, et dans la mesure du possible, une consolidation de la santé apparente de celui-ci. Les examens du sang nous sont le seul guide pour éviter les anémies graves causées par les radiations répétées.

Nous ne voulons pas faire de pronostics ni être trop dogmatiques, mais nous croyons que ces traitements, comme tous ceux qu'on a pratiqués jusqu'à présent, sont des palliatifs et qu'il est peu probable qu'ils guériront définitivement les lymphogranulomateux. Mais, en dehors de la guérison complète, il existe un autre but que nous devons poursuivre : c'est de rendre tolérables les quelques années que ces malades ont encore à vivre. La radiothérapie en général les améliore au point qu'ils ont l'apparence de la santé parfaite et reprennent leurs occupations professionnelles et leur vie familiale; mais il est moins certain qu'on prolonge réellement leur existence; aucune statistique, sauf celle de Voorhaeven (Amsterdam), et de Gilbert (Genève), ne nous avait montré une prolongation réelle de la vie obtenue par roentgénéthérapie. Il est possible que la téléroentgénéthérapie, agissant sur tout le système réticulo-endothélial et surprenant à temps les moindres récidives, arrive à aller

au-devant de symptômes plus graves et empêche l'éclosion d'une récurrence profonde qui enlève le malade. Dans quelques années, espérons-le, nous aurons assez de cas traités de la même façon permettant des comparaisons, constituant une statistique ; nous serons peut-être assez heureux alors d'entraîner vers la méthode nouvelle des confrères radiologues et médecins, désireux d'améliorer le sort des lymphogranulomateux.

Nous considérons que la téléroentgentherapie est une technique d'avenir ; presque rien n'est exploré dans ce domaine ; nous en verrons dans peu de temps s'établir, en médecine générale et surtout en hématologie, des indications intéressantes.

DISCUSSION. — *M. de Josselin de Jong.* — Je suis tout à fait d'accord avec M. Sluys. La roentgentherapie, autant que j'ai pu le voir sur un nombre de cas assez important, ne guérit pas ; elle peut conduire à une amélioration du malade, mais, après quelques semaines de latence, le processus recommence. Je n'ai jamais vu de guérison complète et définitive. Histologiquement, ce fait s'explique aisément : la granulomatose détruit le tissu lymphatique ; les rayons de Röntgen font de même. Tous deux conduisent vers la sclérose. Il n'est donc pas étonnant que, au début, la radiothérapie ait un grand succès, parce que la sclérose représente plus ou moins un stade de guérison, de repos. Mais, comme je l'ai déjà dit, la maladie, sortant de foyers divers, reprend toujours par la suite. C'est, semble-t-il, parce que le microorganisme n'est pas détruit, que la guérison ne peut être obtenue.

**LYMPHOGRANULOMATOSE MALIGNE**  
**AVEC LOCALISATIONS CUTANÉES ET VISCÉRALES.**  
**COEXISTENCE**  
**DE FORMATIONS LYMPHOGRANULOMATEUSES ATYPIQUES**  
**ET DE NODULES TUBERCULOIDES DANS LES LÉSIONS CUTANÉES**  
 par

**Adolphe Dupont (Anvers).**

Nous venons d'observer un malade dont l'affection rentre dans le cadre de la lymphogranulomatose maligne. En raison de certaines particularités dans l'aspect histologique des lésions, ce cas nous a paru mériter d'être rapporté à la présente réunion :

B... Guillaume, vingt-neuf ans, nous est envoyé en juillet 1931 par le docteur Ghijs, d'Anvers, pour une tumeur ulcérée de la face antérieure du thorax.

Nous ne relevons aucun détail intéressant dans ses antécédents héréditaires ni dans son passé éloigné.

C'est à 1929 que remontent les premières manifestations d'un mal qui n'a fait que s'aggraver jusqu'à l'heure actuelle. En janvier 1929, B..., qui jouissait alors d'une santé en apparence parfaite, voit se développer une voussure dans la région pectorale gauche. Bientôt une petite tache rouge apparaît à la peau,

en dedans du mamelon, et ne tarde pas à s'ulcérer. Cette lésion grandit lentement.

En octobre de la même année se déclare une pleurésie séreuse gauche qui nécessite cinq ponctions évacuatrices successives ; l'une de celles-ci aurait ramené, au dire du malade, plus de quatre litres de liquide.

Depuis lors, l'état général de B... n'a cessé d'être précaire. La respiration est devenue pénible et tout travail a été désormais impossible à cet homme.

Jamais, par ailleurs, il n'a souffert du moindre prurit.

Au moment où nous l'examinons pour la première fois, B... nous apparaît comme un individu bien constitué, mais quelque peu amaigri. Nous sommes frappés par son teint pâle, un peu jaunâtre, par la position courbée qu'il ne peut rectifier, et aussi par sa respiration haletante.

Une tuméfaction à contours imprécis déforme la base du cou. Au palper, on s'aperçoit qu'il s'agit là d'un agglomérat de ganglions de taille variable, durs, plus ou moins intimement soudés entre eux.

Toute la région pectorale gauche fait une saillie anormale, bien visible quand on regarde le malade de profil. Le sommet de cette voussure, qui est situé à quelques centimètres en dedans du mamelon, est occupé par une lésion cutanée de la grandeur d'une petite paume de main, à contours irréguliers, vaguement polycycliques. Ce placard est constitué par des saillies mame-lonnées, de 3 à 4 millimètres de haut, recouvertes par un tégument luisant de coloration rouge sombre. Des sillons et des dépressions, ulcérées par endroits, séparent les bourgeons saillants.

En bordure de la lésion principale, que nous venons de décrire, sont semés des amas de papulettes grosses comme une tête d'épingle et présentant, elles aussi, une teinte rouge foncé.

En dehors et un peu en dessous du mamelon gauche, on voit encore un petit groupe de papulettes semblables. En palpant la peau à ce niveau, on sent dans la profondeur un nodule dur, de la grosseur d'une noisette, bien mobile sur les plans sous-jacents mais quelque peu adhérent à la peau.

La peau des aisselles est hyperpigmentée et le palper des creux axillaires décèle des adénopathies de taille variable ; à gauche, on trouve une grosse masse ganglionnaire unique atteignant les dimensions d'un œuf de poule, à droite une série de ganglions allant du volume d'une noisette à celui d'une noix, soudés les uns aux autres mais encore distincts.

Dans les régions inguinales sont perceptibles quelques petits ganglions sans caractères particuliers.

Signalons enfin l'existence de gros troncs veineux engorgés et de nombreuses varicosités à la base du cou, dans les creux sus-claviculaires, au pourtour des mamelons et à l'épigastre.

A la percussion du thorax, on constate une bande de matité médiane, dépassant largement le sternum des deux côtés, et une diminution de sonorité marquée de la région pectorale gauche. La matité cardiaque paraît élargie vers la droite.

A l'auscultation, on entend des gros râles ronflants et quelques râles sibilants disséminés dans toute l'étendue des poumons. Les bruits du cœur sont normaux.

Du côté de l'abdomen, on note un abaissement du bord inférieur du foie jusqu'à l'ombilic. La rate n'est pas palpable.

Sur la radiographie du thorax, on voit un vaste placard opaque médian, un aspect tigré des deux poumons et une diminution de clarté diffuse de tout l'hémithorax gauche.

La température, qui est anormale, paraît-il, depuis longtemps, s'élève à 39°4 le soir de l'admission du malade dans le service ; les jours suivants, elle oscille entre 37°2, le matin, et 38°6, le soir.

Les urines renferment de faibles traces d'albumine et de sucre, et une quantité appréciable d'urobiline.

Point de bacilles de Koch dans les crachats.



## Examen du sang :

Hémoglobine .....	80 %
Globules rouges .....	4,840,000
Globules blancs .....	40,000

## Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles .....	55 1/3
éosinophiles .....	33 1/3
basophiles .....	1/3
Lymphocytes .....	7
Grands monos et formes de transition .....	4

En présence de ce tableau clinique et de la formule sanguine, nous envisageons le diagnostic de lymphogranulomatose maligne.

Deux biopsies sont alors pratiquées à quelques jours d'intervalle et à 4 ou 5 centimètres de distance, dans le bord du grand placard cutané thoracique. Nous sommes frappés par la résistance du tissu pathologique dans lequel le bistouri pénètre avec peine. Nous profitons du second prélèvement pour inoculer sous la peau à un cobaye un fragment de la lésion. Malheureusement, l'animal meurt de pneumonie trois jours après l'inoculation.

Voici la description de nos coupes.

## Première biopsie :

L'épiderme est à peu près intact. Le derme est envahi sur toute sa hauteur par des éléments cellulaires néoformés groupés en nodules de forme et de taille variables, présentant des contours nettement arrêtés et séparés par des travées de tissu conjonctif entièrement sain. Ces cellules très volumineuses ont tous les caractères de la cellule de Sternberg aux différentes phases de son évolution. Beaucoup d'entre elles sont en état de mitose. Elles ne paraissent point globuleuses mais, étroitement tassées les unes contre les autres, elles acquièrent des formes variées, polygonales, effilées. Entre elles, se dessine un réseau de fibrilles collagènes très fines. Dans les interstices de ces amas d'apparence néoplasique, s'insinuent des polynucléaires éosinophiles en grand nombre, et, en bordure des nodules, quelques amas de lymphocytes font figure de stroma-réaction.

## Deuxième biopsie :

Son aspect général est assez semblable à celui du premier fragment. Ce sont les mêmes amas néoformés, à contours nettement arrêtés et entourés de tissu conjonctif intact. En y regardant de près, on remarque cependant que leur constitution cytologique est différente, au moins par endroits. Dans la moitié supérieure du derme, nous retrouvons bien les nids de cellules de Sternberg, mais, dans la profondeur, ceux-ci font place à des nodules tuberculoïdes tout à fait caractéristiques, centrés par un nombre variable de belles cellules géantes de Langhans. En quelques points, on reconnaît même de petits foyers de caséification.

Au faible grossissement, amas de cellules de Sternberg et nodules tuberculoïdes paraissent ne pas se compénétrer. Une étude minutieuse montre qu'en réalité il existe, aux points de contact des deux types d'infiltrats, des formes de passage entre cellules épithélioïdes et cellules de Sternberg.

Au demeurant, si ces deux biopsies apportaient quelques indices favorables au diagnostic de lymphogranulomatose maligne, elles soulevaient par ailleurs contre lui des objections. En effet, on trouve bien dans ces fragments deux des types cellulaires caractéristiques de la maladie de Hodgkin, mais leur répartition est fort différente de celle que l'on rencontre d'habitude dans cette affection.

En dépit de ces hésitations sur le diagnostic précis du cas, la thérapeutique à appliquer ne prêtait point à discussion et le malade fut envoyé à l'Institut du Cancer de l'Université de Louvain pour y subir un traitement radiothérapique.

B... reçoit, du 2 au 13 juillet, six séances d'irradiations (champ antérieur gauche, 3250 R; région de la fourchette sternale, 1000 R, soit en tout 4250 R-filtration sur 1/2 millim. de cuivre; distance de 40 centimètres; volt., 200 Kv.). En même temps, on lui administre 10 centigrammes d'arsacétine par jour. Brusquement le malade meurt, le 13 juillet, asphyxié par suite de la compression de la trachée par la tumeur médiastinale.

Le docteur E. Picard, chef des travaux d'anatomie pathologique à l'Institut du Cancer, a pratiqué l'autopsie et il a bien voulu nous communiquer les renseignements suivants :

« Au niveau de la partie antérieure de l'hémithorax gauche existe un ulcère cutané à bords indurés. Toute la peau et le tissu cellulaire sous-cutané de cette région, ainsi que les muscles pectoraux, sont transformés en un tissu lardacé se prolongeant à travers les espaces intercostaux jusque dans le médiastin où il est en continuité avec la tumeur interne. Il existe de volumineuses adénopathies axillaires.

« La partie supérieure du médiastin est le siège d'une volumineuse tumeur grosse comme deux poings, englobant la trachée (rétrécie par suite de la compression), les grosses bronches et les vaisseaux de la base du cœur. Cette tumeur refoule de chaque côté les poumons et se prolonge en avant, infiltrant le péricarde qui acquiert une épaisseur de 1 centimètre à 1 cm. 1/2.

« Le poumon droit présente, faisant saillie sous la plèvre, cinq masses tumorales de la grosseur d'une noisette, tout à fait semblables à des métastases cancéreuses.

« Le rein gauche renferme une tumeur d'aspect métastatique grosse comme une noisette. La mort est due à l'asphyxie consécutive à la compression de la trachée. »

Le docteur Picard a prélevé des fragments de la lésion cutanée, de la tumeur médiastinale, des masses ganglionnaires axillaires et de la tumeur rénale, et nous avons pu faire l'examen microscopique de ceux-ci.

Dans les fragments de la masse médiastinale et des ganglions axillaires dont il occupe toute l'étendue, dans le prélèvement rénal où il forme un petit nodule arrondi entouré de parenchyme intact, dans la peau enfin, dans laquelle il forme tantôt des nodules nettement délimités ou bien qu'il envahit d'une manière diffuse, le tissu de néoformation a partout une physiologie histologique uniforme qui diffère très sensiblement de celle des biopsies.

On voit ici un mélange confus d'éléments cellulaires où les polynucléaires, en majorité éosinophiles, les lymphocytes, les cellules conjonctives jeunes voisinent avec de très nombreuses cellules de Sternberg. Les plasmocytes font complètement défaut. Tous ces éléments ne sont point tassés les uns contre les autres, mais plus ou moins espacés. Entre eux, se dessinent des bandes de tissu conjonctif scléreux d'épaisseur variable suivant les endroits, mais particulièrement développées dans la tumeur médiastinale.

Cette fois c'est bien l'infiltrat bigarré, la tendance à la sclérose propres à la lymphogranulomatose maligne que nous avons sous les yeux. Le diagnostic nous paraît maintenant indiscutable.

Nous ne nous attarderons pas à épiloguer sur l'évolution clinique de ce cas, pas plus que sur la présence des métastases viscérales multiples. Nous désirons par contre discuter brièvement la signification des images histologiques un peu particulières que nous avons signalées dans les deux fragments de la tumeur cutanée prélevés avant la mort du malade. C'est là en effet que réside, nous semble-t-il, tout l'intérêt de notre observation.

Nous insistons d'abord sur la ressemblance véritablement troublante des amas de cellules de Sternberg, serrées les unes contre les autres, souvent en état de division, de cette véritable culture pure de cellules de Sternberg, avec des bourgeons néoplasiques. Cette analogie est si

marquée qu'un histologiste averti songea un instant devant cette coupe à la possibilité d'un mélanome malin.

On peut juger ici jusqu'à quel point la lymphogranulomatose maligne, la plus typique par ailleurs, peut revêtir à un endroit déterminé l'aspect tumoral. Cette constatation montre une fois de plus qu'il faut se garder d'attribuer aux différentes formes de cette maladie une trop grande importance.

Un second fait digne de remarque est la juxtaposition au niveau de la peau de nodules, dont nous pouvons affirmer maintenant la nature lymphogranulomateuse, et de follicules tuberculoïdes. Pareil fait est fréquent dans les ganglions lymphatiques et récemment encore Foulon et Lesbre l'ont observé dans ces organes. Ces auteurs discutent la signification de pareilles lésions ganglionnaires mixtes. Trois hypothèses peuvent être envisagées : la tuberculose et la lymphogranulomatose maligne coexistent dans de tels ganglions; la lymphogranulomatose est due au bacille de Koch qui peut donner naissance aux deux types de lésions; le follicule tuberculoïde est dépourvu de toute spécificité et le germe inconnu de la maladie de Paltauf-Sternberg peut en provoquer la formation au même titre que le bacille de Koch.

Notre observation permet, nous semble-t-il, d'éliminer la première hypothèse. En effet, si celle-ci est défendable lorsqu'il s'agit d'organes aussi fréquemment touchés par le bacille de Koch que les ganglions lymphatiques, elle est difficilement admissible quand c'est au niveau de la peau que coexistent les deux types lésionnels. Il faudrait alors que le bacille de Koch et le germe inconnu de la lymphogranulomatose aient été inoculés simultanément au même endroit du tégument.

Il est évidemment très regrettable que notre expérimentation sur le cobaye ait été précocement interrompue. Si en effet l'on avait mis en évidence le bacille de Koch, il eût fallu admettre que celui-ci provenait bien, dans le cas présent, de la lésion granulomateuse et partant que cette dernière était de nature tuberculeuse.

Mais il faut se rappeler cependant que toutes les tentatives d'inoculation aux cobayes tentées par Foulon et Lesbre à l'aide de fragments de ganglions présentant des lésions mixtes ont complètement été négatives. Sans doute en aurait-il été de même dans notre cas. Comme ces auteurs, nous sommes portés à n'attribuer aucune valeur spécifique au follicule tuberculoïde que l'on peut observer dans des affections aussi différentes que la tuberculose, la syphilis ou le bouton d'Orient.

#### AU SUJET DU DIAGNOSTIC HÉMATOLOGIQUE DE LA GRANULOMATOSE MALIGNÉ

par

Noël Fiessinger et C.-M. Laur (de Paris).

Les signes hématologiques de la granulomatose maligne sont importants à utiliser pour le diagnostic : à savoir la leucocytose, la polynucléose et l'éosinophilie. La leucocytose (généralement de 10.000 à 25.000 globules blancs par millimètre cube) à prédominance de polynucléaires (de 75 à

95 %) est un caractère fréquent ; elle peut exister dans les périodes afebriles. On ne peut l'attribuer à une cause infectieuse, car l'examen histologique montre parfois à ce moment que le stade réactionnel des ganglions est dépassé depuis longtemps. On a signalé des cas où l'extension et l'envahissement des adénopathies progressait rapidement sans s'accompagner de leucocytose même aux périodes fébriles.

L'éosinophilie (de 5 à 15 %) est un symptôme très important. Elle peut exister sans que forcément le malade accuse du prurit. Parfois elle est transitoire, apparaissant par poussées, dans des formes à évolution très longue.

On n'observe pas d'augmentation du chiffre absolu ou relatif des grands monocytes dans le sang périphérique au cours de la granulomatose maligne. C'est au contraire dans d'autres maladies, comme la tuberculose ganglionnaire, où les adénopathies rendent le diagnostic hésitant, que la présence d'une mononucléose peut faire écarter la notion d'une granulomatose maligne.

Klima, de Vienne, note, lui aussi, de grandes variations dans l'héogramme au cours de la granulomatose maligne. Dans ses 32 cas, l'examen histologique (biopsies et autopsies) montrant des cellules de Sternberg, donnait la signature lymphogranulomateuse de la maladie. Cet auteur insiste sur la fréquence de la polynucléose avec lymphopénie, soit absolue, soit relative, surtout aux périodes d'extension des lésions. Il trouve les autres éléments très variables.

Nous avons pu observer nous-mêmes cette variabilité dans la formule sanguine, l'évolution et l'examen histologique étant typiques dans nos six observations.

Un seul facteur nous a semblé assez constant pour que nous puissions lui attribuer une certaine valeur diagnostique. Nous voulons parler de la présence d'hématies granulo-filamenteuses ou réticulocytes à un taux anormalement élevé.

On admet que les réticulocytes sont des hématies jeunes, de formation hâtive et imparfaite, qui passent de la moelle osseuse dans la circulation périphérique avant leur maturité achevée. On peut les mettre en évidence en traitant du sang frais non fixé, par un bleu basique, c'est-à-dire en effectuant une coloration supra vitale. Un réticulum, formé de fines ramifications bleues, et des granulations bleues apparaissent dans ces globules rouges. De nombreux travaux ont montré que la substance granulo-filamenteuse est indépendante du noyau primitif des hématies.

Le taux de réticulocytes chez le sujet normal est de 0.2 % à 0.8 % des globules rouges. On se sert de l'augmentation de ce taux (crise réticulocytaire) comme critérium de la régénération sanguine au cours du traitement des anémies pernicieuses par la méthode de Whipple (ingestion de foie de veau cru).

Les réticulocytes témoignent d'une suraction hématopoïétique de la moelle osseuse. Cette hyperactivité peut être sollicitée par deux mécanismes.

a) Appel de régénération par pénurie de globules rouges dans la circulation périphérique : anémies ;

b) Action excitante d'agents agissant directement sur les centres hématopoïétiques de la moelle.

Dans la granulomatose maligne, on ne trouve aucun signe appréciable

de l'exaltation de l'activité hématopoïétique médullaire, excepté la présence de poussées réticulocytaires. Ceux-ci oscillent le plus souvent entre 5 et 10 %.

Certes, un très faible pourcentage de myélocytes (1 à 2 %) peut s'observer passagèrement. Klima, Favre, ont signalé une déviation de l'échelle d'Arneth vers la gauche dans les phases de progression de l'envahissement lymphogranulomateux. De même, dans la période terminale, un certain degré d'anémie peut s'observer, mais rarement celle-ci accuse moins de 3.000.000 d'hématies par millimètre cube. De plus, la présence de réticulocytes ne correspond pas nécessairement à une régénération ou à une amélioration de la formule rouge dans cette maladie.

Le traitement radiothérapique ne provoque généralement pas chez ces malades de réaction médullaire. Parfois, on voit apparaître, le lendemain de la séance de rayons X, quelques myélocytes (1 à 2 %) et métamyélocytes dans le sang périphérique. Dans la série rouge, il n'y a pas de modification : ni anémie, ni apparition de normoblastes. Au contraire : le taux des réticulocytes, qui atteignait généralement de 5 à 10 % chez nos malades s'abaissait progressivement à mesure que l'état général s'améliorait.

Nous n'avons pu établir de rapport entre la réticulocytose et le chiffre des globules rouges. Trois de nos malades, sujets jeunes, de vingt-cinq à trente-cinq ans, présentaient une moyenne de 4.500.000 globules rouges, alors que le taux des réticulocytes était supérieur à 5 %. L'hémoglobine était de 50 % à 70 % en moyenne. Une de nos malades de soixante-trois ans, très atteinte, fit une crise réticulocytaire peu avant sa mort, mais due à un traitement de Whipple (120 grammes de foie).

Les réactions sanguines nous ont paru plus nettement définies pendant les périodes où il y avait aggravation des lésions et mauvais état général.

Nous n'avons pu observer de forme fruste ou débutante, mais chez l'une de nos malades, le premier ganglion était apparu depuis un an, la fièvre depuis quelques mois et déjà le sang présentait 7 % de réticulocytes.

Deux de nos malades, âgés de vingt-cinq et vingt-neuf ans, avaient remarqué des adénopathies depuis trois ans ; température oscillante, amaigrissement, pas d'anémie et respectivement 5,5 % et 6,6 % de réticulocytes.

Notre malade de soixante-trois ans, qui présentait une infiltration granulomateuse énorme, avait 5 % de réticulocytes à son entrée dans le service et avant tout traitement.

En résumé, nous avons observé :

Une leucocytose peu élevée, avec prédominance de polynucléaires et poussée occasionnelle d'éosinophiles.

Une anémie peu marquée, le plus souvent absente, avec globules rouges d'aspect normal, et un taux d'hémoglobine légèrement abaissé.

Une réticulocytose entre 5 % et 10 % ne présentant pas de rapports avec l'anémie et se réduisant à un taux normal (de 0,5 à 0,8 %) dans les périodes d'amélioration et surtout après le traitement radiothérapique.

QUELQUES FAITS CLINIQUES  
EN FAVEUR DE L'ORIGINE INFECTIEUSE  
DE LA LYMPHOGRANULOMATOSE MALIGNE

(Maladie de Sternberg)

par

Jean Tapie (de Toulouse)

Les nombreux travaux consacrés à la maladie de Sternberg soulignent l'intérêt très vif que présente cette affection pour le clinicien, en raison même de sa fréquence et de son polymorphisme symptomatique, et pour l'anatomo-pathologiste qui voit dans ses lésions la signature d'un processus intermédiaire entre l'inflammation et les néoplasies sarcomateuses.

Pour préciser la nature et l'étiologie de la lymphogranulomatose maligne, deux voies s'offrent à nous qui trouvent leur expression dans les remarquables rapports de M. Fabre et de M. Titu Vasiliu :

1° Les *observations anatomo-cliniques* qui, par l'analyse minutieuse des lésions et sans jamais perdre de vue le terrain clinique, permettent de délimiter la place nosographique de la maladie de Sternberg.

2° L'*expérimentation*, qui se propose d'établir ses rapports avec certaines infections et de reproduire chez l'animal des lésions comparables à la lymphogranulomatose humaine. Cette dernière méthode, qui doit logiquement nous apporter la certitude, se heurte malheureusement à de très grandes difficultés ; il suffit, pour s'en convaincre, de rappeler les conclusions contradictoires auxquelles ont abouti les recherches sur les rapports de la tuberculose et de la maladie de Sternberg. L'association de lésions tuberculeuses et granulomateuses dans un même organe est assez fréquente ; on l'observe dans les ganglions lymphatiques, dans les poumons et, plus rarement, dans la rate. Mais cette association implique-t-elle une relation de cause à effet, ou n'est-elle pas plutôt une coïncidence fortuite, favorisée par le microbisme bacillaire latent dont le système lymphatique est le siège ? Les nombreux résultats négatifs de l'inoculation au cobaye de tissus granulomateux entraînent déjà de sérieux doutes sur le rôle du bacille de Koch. Les partisans de l'étiologie tuberculeuse prétendent qu'il s'agit sans doute d'une variété spéciale de bacille ; ils ont incriminé successivement les granulations de Much et les formes filtrables ; mais nous attendons encore la preuve décisive, c'est-à-dire la reproduction, chez l'animal inoculé par des cultures pures de ce germe, de lésions granulomateuses typiques et d'un état pathologique comparable à la maladie de Sternberg (1).

Ces critiques ont été déjà maintes fois formulées ; je n'ai pas l'inten-

(1) Certains auteurs ont obtenu chez l'animal des lésions inflammatoires complexes où l'on retrouve l'éosinophilie et les réactions réticulo-endothéliales de la lymphogranulomatose ; mais ces lésions, qui peuvent être réalisées non seulement par le bacille de Koch, mais aussi par des germes très divers, ne présentent pas les amas de cellules de Sternberg que nous considérons comme le substratum histologique le plus constant de la granulomatose maligne.



tion de les développer. Je voudrais simplement verser au débat quelques faits cliniques dont certains ont la valeur d'une expérience et qui me paraissent susceptibles d'apporter une contribution à l'origine infectieuse de la maladie de Sternberg.

Le *polymorphisme symptomatique* de cette affection s'explique parfaitement par les localisations multiples de la granulomatose qui, suivant les cas, frappe plus particulièrement les ganglions lymphatiques, la peau, les viscères, le squelette, etc. On ne saurait y voir un argument décisif en faveur de son origine infectieuse.

A) LYMPHOGRANULOMATOSSES FÉBRILES. — La fièvre mérite, par contre, de retenir notre attention. Elle est aussi constante que dans la tuberculose et elle présente plus d'une analogie avec la fièvre des tuberculeux : c'est, parfois, un *simple état subfébrile* que le thermomètre révèle au malade et qui évolue par poussées, s'exagérant à l'occasion de la fatigue et, chez la femme, pendant les périodes menstruelles ; j'ai vu plusieurs de ces malades présenter tous les mois, à l'occasion de leurs règles, une poussée fébrile, du prurit et une augmentation de volume des ganglions granulomateux. Cette fièvre légère ne permet pas de conclure à la nature infectieuse de la maladie, car il existe aussi des cancers fébriles ; mais, abstraction faite du sarcome dont l'origine infectieuse est probable, la fièvre ne s'observe guère que dans les cancers ulcérés du tube digestif, dans les épithéliomas broncho-pulmonaires, dans le cancer du foie et, d'une façon générale, dans les néoplasmes infectés ; elle existe au contraire dès le début de la maladie de Sternberg.

Plus intéressants sont les cas où la fièvre constitue le symptôme majeur de la lymphogranulomatose ; elle affecte un type variable : *fièvre continue, fièvre rémittente, fièvre ondulante, fièvre irrégulière*, mais elle atteint un degré élevé et elle offre une ténacité désespérante. La maladie rappelle alors, par son allure fébrile prédominante, une infection aiguë septicémique, la fièvre de Malte, l'endocardite végétante, la tuberculose aiguë ; les investigations radiologiques et les examens de laboratoire sont souvent indispensables pour éviter de grossières erreurs. Il est en effet curieux de constater que, dans ces formes fébriles de la maladie de Sternberg, les adénopathies et les localisations viscérales ne sont pas toujours très apparentes. L'observation suivante est un bel exemple de ce type fébrile pseudo-septicémique de la maladie de Hodgkin.

OBSERVATION I. — **Maladie de Sternberg à évolution fébrile rapide.** — M. C..., trente ans, ingénieur, présente à la fin de l'hiver 1930 un épisode fébrile avec perte de l'appétit et amaigrissement ; une petite toux sèche s'installe qui coïncide avec une légère hypertrophie des ganglions cervicaux. On envisage un début de tuberculose ; mais la radiographie pratiquée par M. Darbois montre des poumons normaux et révèle une hypertrophie des ganglions médiastinaux ; M. P.-E. Weil voit le malade à Paris et, après un examen hématologique, porte le diagnostic de maladie de Hodgkin. Le malade rentre dans le Midi pour suivre un traitement radiothérapique ; après neuf irradiations dirigées sur les régions cervicales et sur le médiastin (professeur Esnault), il se trouve assez amélioré pour reprendre ses occupations professionnelles.

Mais cette amélioration est de courte durée ; six mois plus tard, je suis appelé auprès de lui dans l'Aveyron ; je le trouve alité avec une fièvre oscillante qui dure depuis deux mois et qui a résisté à de nombreux antithermiques. La température s'élève tous les jours à 39°5 après quelques frissons ; elle provoque ensuite des sueurs profuses.

Le malade, très anémié, a perdu l'appétit et le sommeil ; les ganglions externes ne sont pourtant pas sensiblement hypertrophiés ; la rate et le foie ont un volume normal. L'existence d'une petite toux sèche me fait penser à une récurrence médiastinale ; l'hypertrophie des ganglions médiastinaux, confirmée par la radioscopie, est cependant assez discrète. *L'examen hématologique* donne les résultats suivants :

Globules rouges.....	3.700.000 par mm <sup>3</sup>
Globules blancs.....	18.000 —
Hémoglobine .....	75 %
Polynucléaires neutrophiles.....	80 %
Polynucléaires éosinophiles.....	3 %
Lymphocytes .....	10 %
Grands mononucléaires.....	7 %

*L'hémoculture* en bouillon glucosé reste stérile.

Je conseille de reprendre la radiothérapie sur le médiastin ; après dix séances, la température est retombée à la normale ; l'anorexie disparaît ; le poids du malade passe rapidement de 63 à 80 kilos.

Dans la suite, la maladie a présenté des récurrences nombreuses ; la tumeur médiastinale est devenue plus volumineuse et j'ai constaté des manifestations cutanées prurigineuses ; chaque poussée nouvelle a été annoncée par une reprise de la fièvre. La radiothérapie a rapidement épuisé son action et le malade a succombé récemment.

Chez ce malade, les adénopathies externes ont été très discrètes ; la tumeur médiastinale initiale n'a jamais atteint un volume considérable ; la rate, le foie et les divers viscères ne paraissent pas avoir été envahis ; cependant, l'affection a évolué rapidement vers la mort et le symptôme le plus important, le plus tenace, a été, comme dans les observations publiées par Pal et Epstein et par Harvier, une fièvre ondulante irrégulière donnant l'impression de la dissémination sanguine d'un agent parasitaire à partir d'un gîte ganglionnaire ou viscéral.

Nous n'avons pu en pareil cas mettre l'évolution fébrile sur le compte d'une infection tuberculeuse associée ou d'une maladie aiguë intercurrente. Il est d'ailleurs curieux de remarquer que, contrairement à ce que l'on pourrait *a priori* imaginer, une infection aiguë accidentelle améliore parfois pour un temps variable les symptômes de la maladie de Sternberg, et en particulier les adénopathies, ainsi qu'on en peut juger par l'observation suivante :

**OBSERVATION II. — Maladie de Sternberg à début médiastino-pulmonaire, nettement améliorée après une rougeole.** — M<sup>lle</sup> R., quatorze ans, présente pendant l'été 1926 un état de fatigue et d'asthénie ; elle s'alite quelques semaines plus tard ; son médecin constate alors une cortico-pleurite fébrile droite qui lui paraît de nature tuberculeuse.

On m'adresse cette malade pour discuter l'opportunité d'un pneumothorax artificiel ; mais l'examen radioscopique me révèle l'existence d'une volumineuse tumeur médiastinale et d'une réaction pleurale de la base droite.

Je ne constate ni adénopathies externes ni lésions cutanées. *L'examen hématologique* donne les résultats suivants :

Globules rouges.....	4.500.000 par mm <sup>3</sup>
Globules blancs.....	18.000 —
Polynucléaires neutrophiles.....	82 %
Polynucléaires éosinophiles.....	1 %
Lymphocytes .....	10 %
Monocytes .....	7 %

Je porte le diagnostic de maladie de Hodgkin médiastino-pulmonaire et je conseille la *radiothérapie*, qui fait rapidement disparaître la masse médiastinale.

Un an plus tard, la symptomatologie s'est complétée : la région cervicale gauche est le siège d'une tumeur ganglionnaire multilobée ; la tumeur médiastinale a repris son volume initial. La radiothérapie donne encore un excellent résultat.

Six mois après, nouvelle récurrence avec atteinte du médiastin, des chaînes cervicales, des ganglions axillaires et de la rate ; la malade présente une fièvre peu élevée ; elle a considérablement maigri. Au moment où elle allait être de nouveau soumise à la radiothérapie (mai 1929), elle contracte une rougeole typique compliquée de bronchite diffuse. Devant l'intensité de la dyspnée, je porte un pronostic fatal ; mais, contrairement à mes prévisions, les manifestations broncho-pulmonaires disparaissent et on assiste alors à la *régression de tous les foyers granulomateux* ; les adénopathies disparaissent presque complètement ; en même temps, la fièvre tombe, la malade s'alimente ; on note un retour des règles, le poids ne tarde pas à augmenter, et la formule sanguine elle-même se modifie dans un sens favorable :

Globules rouges.....	4.500.000 par mm <sup>3</sup>
Globules blancs.....	12.000 —
Polynucléaires neutrophiles.....	68 o/o
Polynucléaires éosinophiles.....	1 o/o
Lymphocytes.....	12 o/o
Moyens monos.....	7 o/o
Grands monos.....	12 o/o

Cette amélioration inespérée s'est maintenue pendant un an.

La maladie a repris sa marche progressive en mai 1930 : la récurrence ganglionnaire a été précédée d'une éruption prurigineuse. En octobre, la malade a présenté enfin une paraplégie spasmodique qui traduisait l'envahissement de la colonne vertébrale par le processus granulomateux (1).

Il m'a été donné d'observer la fonte subite des tumeurs ganglionnaires au stade terminal de la maladie de Sternberg ; elle coïncide alors avec une cachexie progressive qui aboutit très vite à la mort. Mais il est vraiment singulier de voir, sous l'influence d'une rougeole intercurrente, la régression des adénopathies coïncider avec une amélioration durable de tous les autres symptômes ; de pareils faits, s'ils étaient régulièrement observés, légitimeraient l'emploi de la pyrétothérapie dans la maladie de Sternberg. Il est d'ailleurs difficile de leur trouver une explication rationnelle tant que nous sommes dans l'ignorance de l'agent causal de cette affection.

B) LYMPHOGRANULOMATOSES FAMILIALES. — Voici enfin un fait clinique encore plus démonstratif à l'appui de l'origine infectieuse de la lymphogranulomatose. Il s'agit d'une maladie de Sternberg familiale qui, à un an d'intervalle, a frappé successivement une jeune fille et sa mère.

OBSERVATION I. — M<sup>lle</sup> G., dix-sept ans, dont les antécédents pathologiques se résument dans une rougeole et une scoliose de l'adolescence, présente en novembre 1924 une éruption prurigineuse généralisée, des accès de toux coqueluchoïde et de l'oppression nocturne ; un examen radiologique (2) révèle une tumeur médiastinale dont l'opacité coiffe la partie supérieure de l'ombre cardio-vasculaire et envahit les deux tiers de l'espace clair rétro-cardiaque. Huit séances

(1) Les radiographies du médiastin de cette malade figurent dans la thèse de mon élève A. CHARRIÉ : « La Lymphogranulomatose du médiastin. » (Thèse de Toulouse, 1928.)

(2) Les clichés radiographiques de cette malade figurent dans la thèse de CHARRIÉ, *loc. cit.*

de radiothérapie profonde font disparaître la presque totalité de cette tumeur ganglionnaire.

Lorsque je vois pour la première fois cette malade, le 14 février 1926, son état s'est déjà considérablement aggravé : le facies est pâle et bouffi avec des lèvres cyanotiques ; des ganglions hypertrophiés déforment les régions cervicales et sus-claviculaires ; la peau offre des traces de grattage liées à un prurit intense. L'examen radiologique montre une grosse tumeur développée aux dépens des ganglions médiastinaux.

Le foie et la rate ont un volume normal.

L'examen hématologique donne les résultats suivants :

Globules rouges.....	3.800.000 par mm <sup>3</sup>
Globules blancs.....	17.700 —
Polynucléaires neutrophiles.....	88 %
Polynucléaires éosinophiles.....	2 %
Lymphocytes.....	6 %
Monocytes.....	4 %

La réaction de Bordet-Wassermann est négative.

De nouvelles séances de radiothérapie font partiellement régresser les adénopathies externes et la tumeur du médiastin.

En juin, les masses ganglionnaires augmentent de volume ; la rate déborde les fausses côtes ; le prurit devient atroce, la malade présente plusieurs épistaxis.

En septembre, la température s'élève à 39° et l'on voit apparaître une éruption érythémato-vésiculaire généralisée avec chute des ongles et des cheveux ; une masse ganglionnaire du volume d'une mandarine soulève la région pectorale droite ; on constate en outre de nombreux ganglions isolés le long des chaînes carotidiennes.

En novembre, l'amaigrissement est extrême, l'éruption cutanée a fait place à des macules brunâtres ; la tumeur médiastinale a diminué de volume, mais le prurit est intolérable. Un nouvel examen de sang donne :

Globules rouges.....	3.100.000 par mm <sup>3</sup>
Globules blancs.....	15.000 —
Polynucléaires neutrophiles.....	89 %
Polynucléaires éosinophiles.....	1 %
Lymphocytes.....	6 %
Monocytes.....	2 %
Cellules de Türk.....	2 %

La radiothérapie ne procure plus qu'un soulagement momentané. Une cachexie progressive s'installe ; la malade, en proie à des crises dyspnéiques, succombe assez brusquement dans le courant du mois de septembre 1927.

OBSERVATION II. — M<sup>me</sup> G..., quarante-trois ans, mère de la malade précédente, voit apparaître, un an après la mort de sa fille, quelques ganglions indolores dans la région du cou ; elle perd l'appétit et présente une toux quinteuse sans expectoration.

Lorsque je l'examine, le 25 novembre 1928, je constate, dans la région sus-claviculaire gauche, des ganglions hypertrophiés, de consistance assez ferme, sans périadénite ; les ganglions cervicaux sont légèrement augmentés de volume. L'examen radioscopique confirme l'intégrité des deux champs pulmonaires ; l'espace clair rétrocardiaque est un peu obscurci. Il n'existe pas de lésions cutanées.

Trois mois plus tard, les ganglions sus-claviculaires forment une masse polylobée de la grosseur d'un abricot ; quelques ganglions ont apparu dans l'aisselle droite ; la malade a présenté du prurit. Quelques séances de radiothérapie (professeur Escande) font rapidement diminuer les ganglions hypertrophiés. Mais cette amélioration est de courte durée : au bout de trois mois, la maladie récidive et une nouvelle tumeur ganglionnaire apparaît dans l'aisselle gauche ; la toux devient plus pénible ; l'examen radioscopique montre dans le médiastin une opacité assez régulière qui envahit l'espace rétro-cardiaque.

L'examen du sang donne les résultats suivants :

Globules rouges.....	4.100.000 par mm <sup>3</sup>
Globules blancs.....	18.000 —
Hémoglobine .....	80 %
Polynucléaires neutrophiles.....	90 %
Polynucléaires éosinophiles.....	2 %
Lymphocytes .....	5 %
Monocytes .....	3 %

Le diagnostic de maladie de Sternberg s'impose ; pour le confirmer, nous demandons à notre collègue Bernardbeig d'extirper un ganglion cervical en vue de l'examen histologique. Celui-ci montre un bouleversement de l'architecture du ganglion : de la capsule épaissie partent des bandes de tissus scléreux qui pénètrent en tous sens le tissu lymphoïde ; dans les espaces laissés libres par les anneaux scléreux, on trouve de rares lymphocytes et de nombreux polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, des plasmocytes, des macrophages à noyau clair, enfin et surtout des amas de cellules de Sternberg à noyau bourgeonnant ; les vaisseaux sont peu altérés ; les cellules géantes du type Langhans font défaut ; en aucun point nous n'avons trouvé de dégénérescence caséuse.

Chez cette malade, l'affection a évolué comme chez la fille, par poussées fébriles successives. A l'heure actuelle, la radiothérapie paraît avoir épuisé son action ; l'amaigrissement est considérable et l'on peut prévoir un dénouement fatal à brève échéance.

Voilà donc un cas de maladie de Sternberg familiale, confirmée par l'examen histologique, qui a frappé à un an d'intervalle la fille et la mère. Des faits semblables sont d'une extrême rareté ; dans une Revue générale très complète, Aubertin et R. Lévy (1) signalent cependant les cas d'Arkin, où l'on vit la lymphogranulomatose atteindre successivement trois membres d'une famille : un homme, son neveu et le fils de ce dernier ; ceux de Peacock et Sénator, chez des jumeaux ; les observations de Degen, concernant un frère et une sœur ; enfin celle de Braun, chez une femme et ses deux frères.

Malgré leur caractère exceptionnel, ces observations ont la valeur de faits expérimentaux ; elles démontrent la nature infectieuse de la maladie de Sternberg et elles font entrevoir son caractère contagieux (2).

#### NOUVELLE CONTRIBUTION A L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE LA LYMPHOGRANULOMATOSE MALIGNÉ

par

M. Faure-Beaulieu et M<sup>lle</sup> C. Brun (de Paris).

Poursuivant nos recherches expérimentales sur la maladie de Hodgkin, nous avons pu étudier trois nouveaux cas ; ils nous ont donné des résultats identiques à ceux que nous avons antérieurement publiés. Cette répétition des faits observés, cette identité des résultats obtenus à partir de

(1) AUBERTIN et R. LÉVY : « La maladie de Hodgkin ou lymphogranulomatose maligne. » (*Journal Médical français*, janvier 1928, p. 3.)

(2) Nous ne retiendrons pas l'objection qu'on pourrait baser sur la rareté de ces documents cliniques. Pour d'autres maladies, la contagiosité que personne ne conteste aujourd'hui a été niée naguère par d'excellents observateurs ; qu'il nous suffise d'évoquer l'histoire épidémiologique de la méningite cérébro-spinale et de la maladie de Heine-Medin.

souches humaines diverses par l'âge, le sexe, le stade clinique de l'affection, nous paraissent conférer une valeur indiscutable à nos constatations.

Voici quelques brèves indications cliniques sur les malades qui nous ont servi de point de départ :

1° Jeune femme de vingt-trois ans, tout au début de son affection ne se manifestant que par la présence de quelques ganglions dont un, cervical, fut prélevé pour biopsie.

2° Jeune homme de vingt-cinq ans, à un stade avancé, couvert de lésions de grattage; la biopsie confirma la nature lymphogranulomateuse de la maladie, ainsi que l'autopsie qui, en outre, ne montra aucune lésion de tuberculose typique.

3° Femme de trente-cinq ans, observée également à la période terminale, avec une pleurésie intarissable; le liquide ne montra pas de bacilles à l'inoscopie, et sa culture sur milieux appropriés resta également négative.

Comme nos recherches antérieures, celles-ci ont porté sur les deux points suivants :

1° Reproduction expérimentale de la maladie sur le cobaye : a) par insertion sous-cutanée de fragments ganglionnaires; b) par injections sous-cutanées, répétées tous les cinq ou six jours, de liquide pleural conservé à la glacière; c) par injection de sang qui, notamment, nous a permis un deuxième passage, de cobaye inoculé à cobaye neuf, suivi des mêmes effets que l'inoculation première.

2° Production d'un état d'allergie se traduisant par un phénomène de Koch, lors de l'inoculation ultérieure de produits bacillaires avérés.

## I

Les résultats de la première série de recherches peuvent être ainsi synthétisés :

1° *Au point de vue anatomo-clinique* : amaigrissement plus ou moins rapide aboutissant parfois à une cachexie extrême ; anorexie ; adynamie plus ou moins marquée ; adénopathies toujours discrètes ; une fois paraplégie.

L'évolution est très variable : elle fut de deux mois dans deux cas ; une fois l'infection sembla rester plusieurs mois à l'état latent, l'animal ne fut sacrifié que neuf mois après l'inoculation, trois mois après le début des manifestations morbides. Généralement, la durée de l'évolution est comprise entre ces deux extrêmes ; elle est de cinq à six mois en moyenne.

L'autopsie montre une émaciation plus ou moins accentuée et on est frappé par l'absence de véritables lésions macroscopiques, les organes paraissent sains.

La rate est légèrement hypertrophiée, ainsi que les ganglions dont le plus gros n'a pas dépassé le volume d'un grain de café.

Dans deux cas existait un épanchement péricardique dont l'étude cytologique révélait une lymphocytose prédominante de 79-80 %.

Bref, c'était le tableau clinique d'une tuberculisation atypique.

2° *Modifications hématologiques*. — Les cobayes présentent précocement un ensemble de modifications importantes dont nous n'avons jamais retrouvé l'existence ni surtout la coexistence dans d'autres conditions chez des animaux inoculés.

a) *Anémie* plus ou moins marquée, rarement intense ;

b) *Hyperleucocytose* dépassant 20.000, considérable, atteignant parfois 35.000 ;

c) *Eosinophilie constante* : le taux passe de 5 à 12 et 15 % ; nous observons actuellement un animal dont l'éosinophilie dépasse 20 % ;

d) *Inversion* plus ou moins nette de la formule leucocytaire, la mononucléose normale du cobaye faisant place à une polynucléose variant de 55 à 70 %.



3° *Résultats histopathologiques.* — Les ganglions modérément hypertrophiés conservent les grandes lignes de la topographie ganglionnaire : le tissu lymphoïde ne subit pas la destruction que l'on observe en pathologie humaine par les processus de sclérose ou de nécrose. Nous avons plusieurs fois observé une tendance nette à la sclérose, mais jamais de véritable dégénérescence. On trouve par contre toutes les lésions inflammatoires qui mettent en évidence la nature infectieuse de la maladie de Hodgkin.

Ces lésions se traduisent par :

la distension des sinus, l'hypervascularisation et la tuméfaction des endothéliums vasculaires;

l'hyperplasie folliculaire; un polymorphisme très marqué avec prédominance des plasmocytes et présence de polynucléaires et de grands macrophages au repos ou en activité ;

une éosinophilie généralement marquée quelquefois très frappante, non localisée au conjonctif périganglionnaire, mais étendue à tout le ganglion ;

l'hyperplasie réticulée et l'atypie cellulaire représentées par des cellules type Sternberg à cytoplasme pâle, à gros noyau irrégulier, à gros nucléole acidophile.

La rate présente le tableau des infections chroniques : tendance à la sclérose, congestion, sidérose extrême, hyperplasie folliculaire et réticulée avec présence de grandes cellules atypiques témoignant de la vive réaction des éléments lympho-conjonctifs.

Les recherches bactériologiques ont été négatives, mais peu poussées. L'examen de nombreuses coupes n'a mis en évidence ni le bacille de Koch, ni aucun autre micro-organisme.

## II

En ce qui concerne le phénomène de Koch, rappelons que, lors de nos recherches antérieures, nous avions observé une fois le phénomène typique et deux fois le phénomène mixte.

Dans la nouvelle série d'expériences que nous rapportons ici, nous avons obtenu un phénomène mixte chez deux cobayes inoculés avec du liquide pleural.

L'un de ces liquides provenait du jeune malade dont la biopsie et l'autopsie permirent d'établir qu'il s'agissait d'une maladie de Hodgkin exempte de toute lésion tuberculeuse typique.

Le deuxième liquide provenait de la troisième malade pour laquelle le contrôle nécropsique ne put être fait, mais la recherche du bacille après inoscopie, la culture du liquide sur milieux Dorset, Pétroff, pomme de terre glycinée, restèrent absolument négative.

Ces liquides furent inoculés suivant la technique exposée plus haut.

Six mois après l'inoculation, alors que les modifications hématologiques habituellement observées étaient assez nettes pour nous permettre d'espérer que notre inoculation n'avait pas été négative, nous avons tenté de déclencher le phénomène de Koch.

Les animaux reçurent en injections sous-cutanées un demi-centimètre cube d'une émulsion de bacille dont la souche, isolée par nous d'une méningite tuberculeuse, avait été éprouvée.

Nous avons inoculé en même temps avec la même dose d'émulsion, deux cobayes qui avaient servi de témoins; l'un d'eux était un cobaye neuf, l'autre avait été inoculé quatre mois auparavant avec une culture de colibacille.

Nous avons observé nos animaux quarante-huit heures après l'inoculation ; chez les deux témoins, aucune réaction générale ou locale; par contre, les cobayes préalablement inoculés avec les liquides pleuraux, légèrement dyspnéiques, présentaient au point d'inoculation un nodule déjà volumineux et dur, mesurant un centimètre carré de surface et soulevant une saillie de 5 millimètres. Le lendemain, les nodules avaient encore grossi et présentaient une petite surface nécrotique. Le quatrième jour, la mortification superficielle était nette. Le cinquième jour, les animaux furent sacrifiés avant que les lésions tuber-

culeuses n'aient eu le temps de se superposer aux lésions granulomateuses ; les nodules avaient atteint le volume d'une grosse noisette et leur centre était caséifié. L'examen du caséum montre des bacilles de Koch en abondance dont la disposition est très suggestive : rarement isolés, ils sont disposés en énormes amas et ont l'aspect de véritables agglutinats. Il semble bien que se trouve là, surtout étant donné la précocité d'apparition du nodule, la preuve d'une brusque réaction de défense d'un organisme sensibilisé, qui s'oppose pour un temps à la pénétration des microbes.

Rappelons que, lors de nos recherches antérieures, nous n'avons obtenu qu'une seule fois le phénomène typique avec sidération de l'état général et élimination spontanée à l'emporte-pièce d'une volumineuse eschare ; mais un phénomène aussi net n'est pas toujours obtenu, même dans les cas où la primo-infection est avérée.

Par exemple, un cobaye inoculé avec un liquide céphalo-rachidien où des bacilles avaient été trouvés dans l'examen direct et dont la culture avait donné une souche virulente, n'a pas réagi d'une façon plus nette : cinq semaines après la primo-inoculation du liquide bacillifère, la réinoculation avec une émulsion de bacille a provoqué en quarante-huit heures un état dyspnéique net, mais sans choc brutal, et un nodule volumineux au point d'inoculation ; le septième jour, on observait une petite surface nécrotique au niveau du nodule ; le dixième, l'eschare était constituée ; le douzième, le nodule complètement abcédé s'était vidé spontanément. Il s'agissait donc là aussi d'un phénomène mixte.

D'autre part, les cobayes neufs ou ayant reçu en première inoculation un germe quelconque, coli ou diphtérique, n'ont jamais réagi localement par un nodule aussi précoce et aussi volumineux, et n'ont pas présenté la moindre réaction générale.

9  
43

Tout en nous gardant de tirer de ces faits, pourtant bien concordants, des conclusions trop hardies au point de vue des rapports de la tuberculose et de la lymphogranulomatose, nous pouvons affirmer que nos cobayes préalablement inoculés avec des produits lymphogranulomateux, ne se comportèrent pas vis-à-vis d'une inoculation ultérieure comme les cobayes neufs, mais comme des cobayes préparés par l'inoculation de produits tuberculeux.

#### L'APPARITION D'UN SARCOME CHEZ LE LAPIN A LA SUITE D'UNE GREFFE DE LYMPHOGRANULOME DE L'HOMME

par

J. Jianu et Traian Netta (de Bucarest)

La lymphogranulomatose maligne, maladie de Hodgkin ou adénie éosinophile prurigène, est une affection relativement rare qui se caractérise par un trouble du système réticulaire et qui présente comme symptômes principaux : adénopathies, splénomégalie, prurit avec lésions cutanées, fièvre, modifications de la formule sanguine, cachexie. Quelques-uns de ces symptômes peuvent manquer quelquefois.

Quoique depuis longtemps connue, on la confondait souvent avec les leucémies, pseudo-leucémies, tuberculose ganglionnaire généralisée, syphilis ganglionnaire généralisée, tumeurs ganglionnaires généralisées et avec les lymphosarcomes.

En s'appuyant sur le fait que des lésions avec les caractères de la lymphogranulomatose ont été décrites dans les organes les plus variés, comme foie, rein, estomac, intestins, cerveau, plèvre, péritoine, système osseux, peau, etc., on considère aujourd'hui que cette maladie a un caractère général touchant non seulement le système lymphatique, mais le système endothélio-réticulaire dans sa totalité.

La lésion décrite par *Sternberg-Paltauf*, dans n'importe quel organe, présente les caractères histologiques suivants : un polymorphisme cellulaire comme dans une inflammation chronique avec lymphocytes, plasmocytes, polynucléaires neutrophiles, cellules géantes spéciales à un ou plusieurs noyaux (cellules de *Sternberg*), cellules endothéliales, fibres collagènes, ou une abondante sclérose.

Les lésions histologiques observées dans la lymphogranulomatose ont été différemment interprétées : quelques auteurs les considèrent comme étant de nature sarcomateuse, et d'autres, de nature inflammatoire tuberculeuse.

Si la symptomatologie et l'histologie ont fait de la lymphogranulomatose une affection bien connue, la pathogénie et l'étiologie sont encore dans l'obscurité.

Les uns considèrent la lymphogranulomatose comme un lymphosarcome atypique (*Mac Callum, Letulle, Dietrich*) ; les autres (*Benda*) la considèrent comme due à une infection provoquée soit par différents agents, soit par une inflammation chronique spécifique (*Ziegler, Aschoff, O. Mayer*, etc.). *Ferrata* admet l'existence d'un virus qui, pénétrant par la bouche, les intestins ou le poumon, se propagerait par la voie lymphatique. *Sternberg, Lichtenstein, Weinberg, T. Vasilu*, la considèrent comme une forme atténuée atypique de la tuberculose, tandis que *Bunting* et *Yates* affirment qu'elle est due à un bacille Gram négatif semblable au bacille diphtérique.

**RECHERCHES EXPÉRIMENTALES.** — De nombreuses expériences ont été faites sur des cobayes, des lapins et sur des singes, en leur injectant du sang, de la sérosité ou des cultures faites avec la flore des organes malades, ou en leur greffant des tumeurs lymphogranulomateuses.

Les résultats furent très différents et quelquefois négatifs.

*Sternberg* a trouvé le bacille de Koch dans 50 % des cas et a produit une tuberculose chez le cobaye en greffant des organes atteints de lymphogranulomatose. Mais il a abandonné cette pathogénie par la tuberculose, en admettant un bacille différent de celui de Koch.

*Lichtenstein* et *Bing* ont produit, avec une culture de bacilles de Koch atténués, quelques lésions semblables aux lésions de la lymphogranulomatose.

Il y a dans la littérature beaucoup de cas dans lesquels on n'est pas arrivé à tuberculiser le cobaye par inoculation de lymphogranulomatose.

*Gougerot* a produit chez les animaux inoculés avec le bacille de Koch des réactions analogues aux tumeurs conjonctives.

*Much* et *Fränkel* ont trouvé des bacilles et des granulations Gram positif très analogues à certaines formes du bacille de Koch.

*Bunting* et *Yates* ont obtenu des cultures bactériennes de tumeurs lymphogranulomateuses avec lesquelles ils auraient reproduit la maladie chez les animaux. Les contrôles de leurs essais, en Amérique, n'ont pas confirmé leurs assertions.

*Gobby*, dans trois cas de lymphogranulomatose, par analyse du sang et par biopsie, a isolé quelques germes particuliers ne présentant aucun caractère semblable à ceux des différents germes signalés par d'autres auteurs. Ces germes, Gram négatif, ont des aspects différents suivant les milieux de culture. Dans des milieux liquides, ils prendraient des formes granuleuses; dans les milieux solides, ils se présenteraient comme des filaments longs.

L'auteur, en inoculant 15 cobayes et 11 lapins, avec du sang et des fragments de biopsie, a eu le résultat suivant : 15 animaux sont morts dans l'intervalle de quinze jours à quelques mois. Le tableau anatomo-pathologique aurait été identique chez tous : les ganglions rétropéritonéaux, la rate et le foie ont présenté des lésions histologiques comparables à celles des personnes malades.

Les recherches de *Gobby* confirmeraient la conception de la spécificité d'un agent infectieux dans la lymphogranulomatose maligne.

Le mécanisme de la généralisation de la maladie dans l'organisme est connu.

*Ferrata* admet un processus inflammatoire généralisé dans le stroma, produit par un virus qui se propagerait par les voies lymphatiques.

*Titu Vasiliu* a l'impression que la maladie se répandrait par les espaces conjonctifs interfibrillaires, réalisant la transmission par contiguïté.

LA TRANSMISSION DE L'HOMME CHEZ L'HOMME. — *Priesel* et *Winkelbauer* relatent la transmission placentaire de la maladie. Un enfant meurt d'une lymphogranulomatose quatre mois après sa naissance. Sa mère, souffrant de la même maladie, succombe peu de temps après.

*Gobby* relate trois cas de lymphogranulomatose dans la même famille.

LES CARACTÉRISTIQUES ET LA GENÈSE DES CELLULES DE STERNBERG. — Les cellules de Sternberg sont des cellules cinq à huit fois plus grandes que les polynucléaires. Leur forme est en général sphérique, un peu aplatie, mono ou polylobulée. La cytoplasmie, peu colorable, faiblement acidophile et légèrement basophile, est en général homogène. Vers son milieu, on voit souvent une masse sphérique acidophile avec un ou plusieurs centrosomes. Le noyau est sphérique, irrégulier; il y en a un ou plusieurs, avec un réseau chromatique lâche. Les cellules de Sternberg sont souvent en karyocinèse. L'aspect des cellules et les figures de karyocinèse font considérer ces cellules par quelques auteurs comme des cellules néoplasiques. C'est sur ces faits que se basent ceux-ci pour considérer la lymphogranulomatose comme un lymphosarcome atypique.

Même l'origine des cellules de Sternberg n'est pas pleinement résolue. Quelques auteurs (*Sternberg*) pensent que les cellules proviennent d'une prolifération du tissu réticulé des ganglions et des cellules endothéliales, et en effet, dans la lymphogranulomatose, on rencontre une gamme entière de cellules réticulées, cellules à noyaux fusiformes, allongés, irrégulièrement lobulés, atteignant par transformation la forme des cellules géantes.

*Masson* ajoute aussi, à l'origine endothéliale et conjonctive, l'origine plasmocytaire, en admettant que les cellules de Sternberg proviendraient des plasmocytes et qu'elles ne seraient qu'une adaptation des cellules lymphatiques, les mêmes pouvant produire les macrophages et les cellules épithélioïdes.

Après avoir esquissé en lignes générales la symptomatologie, l'histologie, l'anatomie pathologique et les différentes opinions concernant l'étiologie et la pathogénie de la lymphogranulomatose maligne; après avoir énuméré quelques résultats expérimentaux se rapportant à la transmission de la maladie aux animaux, quelques observations de transmission de la maladie de l'homme à l'homme, et montré les caractéristiques et l'origine des cellules de Sternberg observées constamment dans la lymphogranulomatose, nous allons exposer notre observation.

Il s'agit d'un malade, Spiridon Di..., âgé de vingt ans, entré dans notre service le 3 mars 1930, pour tuméfaction des ganglions cervicaux, gêne respiratoire, prurit généralisé et asténie.

La maladie a évolué pendant une année et s'est manifestée, au commencement, par un prurit et par la tuméfaction des ganglions cervicaux du côté droit.

De constitution moyenne, sub-fébrile, avec des téguments et muqueuses anémiques, le malade présente sur tout le corps des lésions de grattage dues au prurit, et des zones de pigmentation et de dépigmentation, dans la moitié supérieure du tronc et du cou.

Les ganglions cervicaux du côté droit, très volumineux, formaient un conglomérat, durs à la palpation, non adhérents à la peau, — mais adhérents entre eux et en profondeur. Les ganglions axillaires et inguinaux ne sont pas hypertrophiés. Le thorax est globuleux, la dyspnée accentuée, avec du cornage, voix rauque, doigts hippocratiques.

**Poumons.** — Dyspnée (30 respirations par minute), toux quinteuse, tirage sus-sternal, matité dans les fosses sus-épineuses, dans la région interscapulo-vertébrale et axillaire. Matité dans les fosses sus et sous-claviculaires. Espace de Traube sonore, vibrations exagérées, murmure vésiculaire diminué, râles ronflants et sibilants disséminés. Souffle tubaire dans la région interscapulo-vertébral.

**Cœur.** — La matité cardiaque ne peut pas être délimitée à cause de la matité pulmonaire. Bruits sourds; pouls: 110 par minute.

**Foie.** — Un peu perceptible sous les côtes.

**Rate.** — Percutable sur une largeur de trois doigts.

L'examen radioscopique nous montre l'hypertrophie des ganglions médiastinaux.

Formule hémoleucocytaire donne :

Polynucléaires neutrophiles .....	84 %
— éosinophiles .....	2 %
Lymphocytes .....	6 %
Grands mononucléaires .....	8 %

Nombre total des leucocytes : 7000 par millimètre cube.

Hémoculture négative.

**Diagnostic.** — On admet avec probabilité le diagnostic de lymphogranulomatose maligne, cervico-médiastinale, en évolution.

**Biopsie.** — Le 22 mars 1930, on prélève un fragment de la masse ganglionnaire cervicale droite. On garde une petite partie pour les recherches anatomopathologiques et on introduit le reste sous les téguments ventraux et dans l'abdomen du lapin.

L'état général du malade s'aggravant, il quitte l'hôpital le 26 mars 1930.

**L'évolution du greffon chez le lapin.** — Le lapin succombe sept mois après, et à la nécropsie on est surpris en constatant une tumeur généralisée juste aux endroits où on a pratiqué la greffe. La tumeur, ayant la grandeur d'un œuf sous la peau de l'abdomen, se continue par une tumeur du volume d'un poing, située dans la cavité abdominale, devant l'estomac et le foie. Des masses tumorales sont disséminées dans la rate, le mésentère, le pancréas, le foie, le diaphragme, les poumons.

*L'examen histologique de la biopsie.* — Les ganglions cervicaux confirment le diagnostic de lymphogranulomatose maligne. La structure caractéristique du ganglion est complètement disparue. A l'examen, avec l'objectif n° 3, on observe : capsule conjonctive ganglionnaire fortement épaissie ; sclérose accentuée dans le reste du ganglion ; de grosses ou fines travées conjonctives entourent des masses cellulaires qui s'entremêlent. Les cellules ont des dimensions différentes : les unes sont petites, punctiformes, intensément colorées ; les autres allongées, claires ; d'autres rondes. Entre ces cellules d'aspect très polymorphe et disséminées dans tout le champ du microscope, on voit de 15 à 20 cellules, grandes, à un ou plusieurs noyaux, contrastant avec le volume des autres cellules (fig. 1).

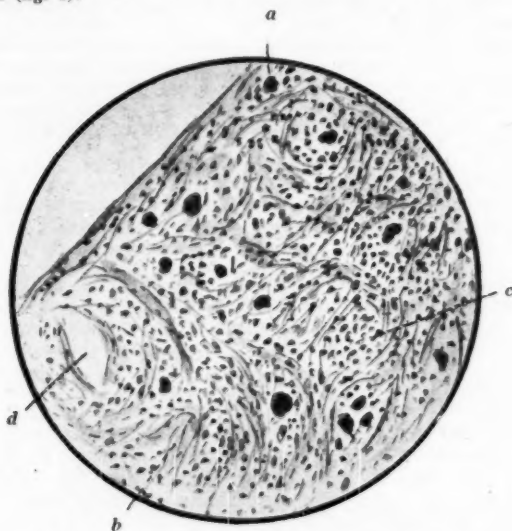


FIG. 1 (obj. n° 3). — *Lymphogranulomatose maligne* (ganglion cervical).  
a, cellule géante de Sternberg ; b, stroma conjonctif ;  
c, cellule polymorphe tumorale ; d, vaisseaux sanguins.

*L'examen avec immersion* donne l'aspect et la variété des cellules : lymphocytes, polynucléaires éosinophiles, neutrophiles, cellules allongées avec noyaux allongés (fibroblastes), cellules plus petites ou plus grandes, à noyaux ovale, rond, cellules conjonctives, cellules géantes de type Sternberg, à un ou plusieurs noyaux, avec un protoplasme faiblement éosinophile et légèrement basophile, peu colorées, à noyaux ronds ou polylobulés, avec inclusions nucléaires acidophiles et protoplasmiques ; les plasmocytes sont rares. De rares cellules de Sternberg sont en karyocinèse (fig. 2).

*Donc, aspect microscopique de la maladie de Hodgkin.*

D'autre part, les sections histologiques, prises en de très nombreux points de la tumeur généralisée chez le lapin, nous ont permis de poser le diagnostic de lymphosarcome généralisé.

La figure n° 3 représente une coupe d'une tumeur développée dans le mésentère du lapin.



firmement  
histique  
3, on  
accen-  
entou-  
ensions  
es; les  
poly-  
e 15 à  
me des

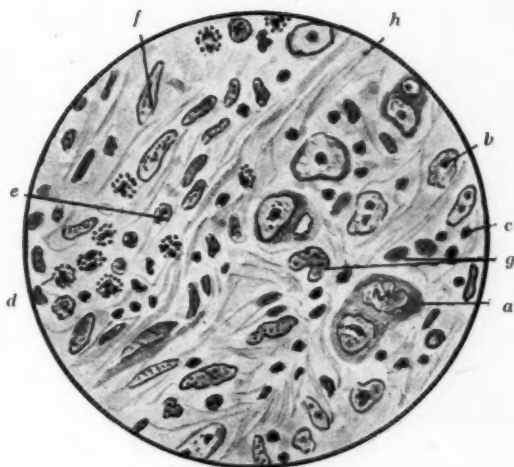


FIG. 2 (obj. immersion). — *Lymphogranulomatose maligne* (ganglion cervical).  
a, cellule géante de Sternberg adulte ; b, cellule de Sternberg en évolution ;  
c, lymphocyte ; d, poly-éosinophile ; e, poly-neutrophile ; f, fibroblaste ;  
g, cellules endothéliales différentes ; h, stroma conjonctif.

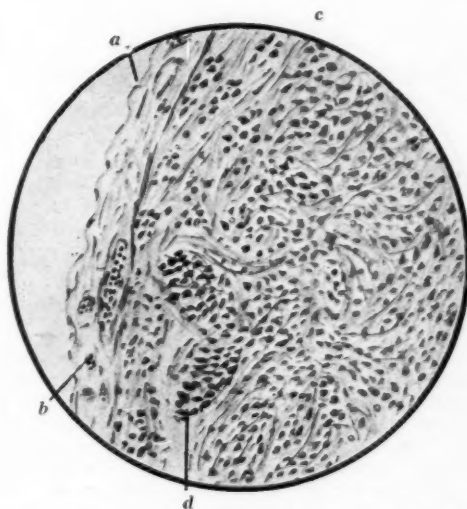


FIG. 3 (obj. n° 3). — *Lymphosarcome généralisé chez le lapin*  
(métastase mésentérique).  
a, séreuse ; b, vaisseaux sanguins ; c, stroma conjonctif ; d, cellules tumorales.

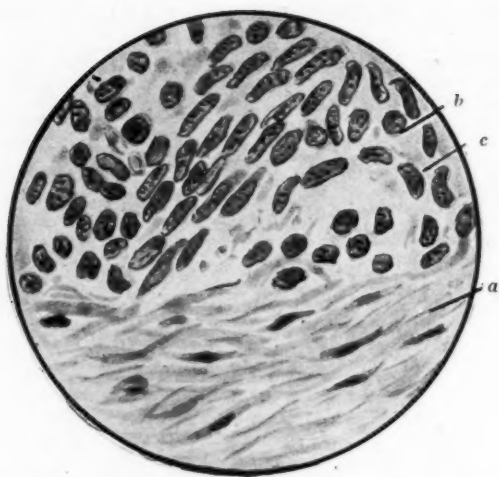


FIG. 4 — *Lymphosarcome généralisé chez le lapin (métastase dans la rate).*  
*a, stroma conjonctif ;*  
*b, cellule tumorale ronde ; c, cellule tumorale à noyau allongé.*



FIG. 5 (obj. immersion). — *Lymphosarcome généralisé chez le lapin (métastase dans le foie).*  
*a, cellule tumorale à noyau allongé ; b, cellule ronde ; c, poly-éosinophile ;*  
*d, lymphocyte ; e, stroma conjonctif.*

On voit des travées conjonctives plus ou moins grandes qui s'entremêlent en tous sens parmi les cellules tumorales. On observe aussi dans quelques coupes des fragments de nécrose. Les cellules sont en général rondes ou ovales; on ne voit pas de cellules géantes.

A l'immersion, dans la figure n° 4, qui représente une métastase de la rate, on voit un faisceau conjonctif et des cellules allongées, ovales ou rondes, avec noyaux globuleux faiblement colorés, avec une chromatine réticulée. Le protoplasme est à peine visible.

Dans la figure n° 5, qui représente une section dans une métastase du foie, les cellules tumorales ont presque le même aspect. Ses travées conjonctives sont plus minces et disséminées parmi les cellules. Dans ce champ, on voit aussi quelques lymphocytes et un éosinophile.

L'IMPORTANCE DU CAS. — L'apparition d'un sarcome chez le lapin, à la suite d'une greffe lymphogranulomateuse de l'homme, est une question difficile à interpréter et susceptible des hypothèses suivantes que nous donnons avec la plus grande réserve :

1° L'hypothèse d'une coïncidence, ayant donné la fréquence des tumeurs malignes spontanées chez le lapin, est la plus valable. La localisation de la tumeur, justement au niveau de la greffe, pouvant être occasionnée par :

a) le traumatisme opératoire,

b) l'irritation due à la présence du greffon jusqu'au moment de sa résorption.

2° L'hypothèse d'une évolution sarcomateuse, dans un nouveau terrain, de quelques éléments polymorphes à tendance hyperplasique du lymphogranulome greffé, mérite aussi d'être prise en considération.

#### HISTOGÉNÈSE DES LÉSIONS NERVEUSES DU GRANULOME MALIN

par

M. Favre, J. Dechaume et P. Croizat (de Lyon).

La clinique, avons-nous dit dans notre rapport, montre que la notion de formes nerveuses doit s'effacer devant celle d'accidents nerveux au cours de l'évolution du granulome malin.

Les documents anatomo-pathologiques nous mettent-ils en présence de lésions spécifiques ou de localisations primitives du granulome malin dans le névraxe ?

A lire les observations, la séméiologie des manifestations nerveuses du granulome malin est extrêmement riche, mais les descriptions histopathologiques manquent de précision tout au moins en ce qui concerne les lésions du parenchyme nerveux. Aussi croyons-nous intéressant de chercher comment le névraxe est altéré au cours du granulome malin.

Encéphale et moelle sont entourés d'un système de nature mésenchymateuse : canal osseux, étui dural; protégés par la solidité de la texture de ces enveloppes, ils sont menacés par leur structure conjonctive qui favorisera le développement des néoformations granulomateuses. Le névraxe souffrira du granulome développé à son contact, mais en dehors de lui : ce sont des lésions de voisinage, non spécifiques.

Le parenchyme nerveux peut-il être infiltré par le granulome, est-il susceptible d'en être le point de départ ou la première localisation ? c'est là le problème de l'envahissement ou des lésions spécifiques du névraxe.

LÉSIONS NERVEUSES NON SPÉCIFIQUES DU GRANULOME MALIN :  
ALTÉRATIONS DE VOISINAGE

Il s'agit avant tout de lésions mécaniques de voisinage. Le tissu granuleux venu de l'extérieur pénètre dans l'étui osseux par les orifices physiologiques : trous de conjugaison ou de la base du crâne; il atteint l'os soit par contiguïté en l'érodant, soit par une sorte de métastase ; il peut proliférer dans le tissu cellulo-adipeux épidual. De toutes manières, c'est une tumeur du canal rachidien, de nature spécifique, dont la topographie et la morphologie règlent les modalités cliniques, mais c'est une tumeur extradurale qui comprime le névraxe sous-jacent, séparé des néoformations par une dure-mère non envahie.

C'est qu'en effet, dans la majorité des cas, la méninge dure semble opposer une barrière mécanique infranchissable au granulome ; la face externe peut être envahie, mais les trousseaux fibreux soit par leur densité, soit par leur texture, semblent arrêter l'invasion. La face interne de la dure-mère est indemne; comme le montre l'étude d'une observation inédite de paraplégie au cours d'un granulome malin, sous les méninges molles non envahies, les racines nerveuses écrasées, le parenchyme du névraxe, lésé par ce trauma mécanique, manifestent leur souffrance par des modifications histo-pathologiques non spécifiques : ramollissement, nécrose, dégénérescence, dus à la compression de voisinage.

Cette protection contre l'envahissement granuleux par l'enveloppe fibro-conjunctive dure-mérienne trouve d'ailleurs son homologue au niveau des formations sympathiques viscérales. L'étude d'un plexus solaire au cours d'une généralisation surrénale d'un granulome malin montre bien par exemple l'épaississement de l'enveloppe lamelleuse conjunctive, qui semble protéger les cellules ganglionnaires contre l'infiltration granuleuse.

L'étui dural, s'il ne préserve pas le névraxe de la compression mécanique de voisinage, joue donc souvent le rôle d'une barrière infranchissable à l'infiltration cellulaire granuleuse.

Certains auteurs ont pensé que, malgré la protection dural, le granulome pouvait léser le névraxe par un autre processus : à côté de lésions de voisinage d'ordre mécanique, il y aurait des altérations d'origine toxique. Pour Schaeffer et Horowitz, les observations d'Allan et Blacklock, de Denereux-Forest, permettent de se demander si le granulome malin, par ses toxines, la cachexie ou l'anémie qui l'accompagnent, n'est pas susceptible de donner des scléroses médullaires combinées, analogues à celles qui ont été décrites dans l'anémie pernicieuse? Aucun argument histopathologique précis ne permet d'affirmer cette manière de voir.

En résumé, dans la majorité des cas d'accidents nerveux au cours du granulome malin, le névraxe, qui n'a pas subi l'infiltration granuleuse, ne présente que des altérations non spécifiques de voisinage : lésions de compression par la néoformation contiguë qui ne parvient pas à dépasser la barrière infranchissable que semble constituer la dure-mère à l'infiltration granuleuse.

LÉSIONS NERVEUSES SPÉCIFIQUES DU GRANULOME MALIN :  
L'INFILTRATION DU NÉVRAXE

Dans des cas exceptionnels, le granulome force la barrière de la dure-mère, il infiltre les méninges molles et le parenchyme nerveux : ce sont là les lésions nerveuses spécifiques du granulome malin.

Pour les étudier, les documents anatomo-cliniques précis en sont rares. En ce qui concerne la moelle seule, l'observation d'Urechia et Goia est à retenir avec un envahissement pie-mérien et un nodule granulomateux intramédullaire pénétrant à la base des cordons postérieurs.

Nous avons nous-mêmes étudié histologiquement une infiltration de la dure-mère, laissant libres les espaces arachnoïdiens, dans une observation de M. Bériel, rapportée dans la thèse de notre élève Cimon Eugénis.

Pour les localisations cérébrales, les documents indiscutables sont à peine plus nombreux. A côté des observations de Ziegler (localisation intra-cérébrale au niveau du lobe frontal), de Sternberg (envahissement de la partie postérieure de l'hypophyse), seule reste à retenir celle de H. Hecker et W. Fischer (foyer métastatique bilatéral dans le centre ovale).

Nous avons rapporté, dans la thèse de Colrat, une observation personnelle de l'un de nous, datant de 1913, avec localisations granulomateuses dans le cervelet et le lobe occipital. Nous avons étudié de nouveau les lésions granulomateuses cérébrales dans ce cas, et c'est en examinant ces préparations que nous avons pu faire les constatations suivantes :

1° *Envahissement des méninges molles par le tissu granulomateux.* — Les éléments conjonctifs des méninges molles subissent une évolution analogue à celle qu'ils présentent dans d'autres organes : les cellules granulomateuses s'infiltrant en masses dans les travées limitant les espaces sous-arachnoïdiens et, dans les formations conjonctives pie-mériennes, elles arrivent au contact de la condensation névroglique située à la surface du névraxe.

2° *Infiltration de la substance nerveuse : rôle des gaines vasculaires.* — La névroglie de surface réagit au contact du granulome par une hyperplasie semblant former une nouvelle barrière aux néoformations qui sont parvenues dans les méninges molles, et à ce niveau le parenchyme nerveux est respecté.

Mais au point de pénétration des vaisseaux, par contre, on voit, dans la gaine conjonctive adventitielle, les éléments conjonctifs modifiés : une véritable gaine granulomateuse sertit le vaisseau, elle s'enfonce comme une racine dans le parenchyme nerveux, mais à sa périphérie il y a encore des lamelles collagènes qui marquent la limite des espaces adventitiels et qui semblent arrêter encore l'envahissement granulomateux, car, au delà, la gaine péri-adventitielle est libre sans éléments cellulaires anormaux ; le tissu nerveux avoisinant ne contient aucune cellule du granulome.

Mais cette étape est ensuite franchie en d'autres points, la gaine adventitielle éclate sous la poussée néoformative du granulome. L'ensemble des espaces périvasculaires est comblé par les éléments granulomateux ayant absolument les mêmes caractères que ceux rencontrés

dans les autres localisations viscérales. A la périphérie, les cellules du granulome sont au contact même des éléments nerveux proprement dits, qu'ils semblent dissocier.

Dans ce cas, l'envahissement du cortex s'est fait par continuité à partir des méninges molles granulomateuses, en cheminant le long des gaines conjonctives vasculaires.

L'observation d'Hecker et Fischer semble provoquer la possibilité d'un autre processus : le nodule granulomateux est dans le centre ovale, loin des méninges, mais l'histologie montre que là aussi le granulome évolue d'abord dans les gaines périvasculaires ; par une sorte de métastase (embolie, greffe pariétale), le granulome a pénétré à l'intérieur du névraxe sans lésions méningées, mais c'est encore dans le tissu conjonctif vasculaire qu'il débute pour infiltrer, à travers les gaines périvasculaires comblées par le granulome, le parenchyme nerveux avoisinant.

3° *Les éléments nerveux devant le granulome.* — En certains points, des processus vasculaires ou autres entraînent la production de zones nécrotiques, où la dislocation hémorragique, les dégénérescences cellulaires, la nécrobiose, rendent toute étude cytologique impossible. Mais, en d'autres régions, l'envahissement est plus discret et l'intrication des cellules granulomateuses, des éléments nerveux apparaît alors.

Les cellules du granulome semblent parsemer le feutrage fibrillaire du parenchyme nerveux plus ou moins altéré par cette infiltration anormale.

Il n'y a pas de fibres collagènes dans cet infiltrat granulomateux, en dehors de celles de la gaine conjonctive des vaisseaux.

Les cellules nerveuses présentent des figures de dégénérescence et des aspects de neuronophagie.

La névroglie ne reste pas indifférente, elle manifeste son activité tantôt par l'hyperplasie de la trame fibrillaire, comme dans la condensation névroglie marginale au contact du granulome des méninges molles, tantôt par des modifications des corps cellulaires : mais les astrocytes ainsi modifiés gardent les caractères habituels et il est aisé de les différencier des éléments granulomateux voisins, et en particulier des cellules de Sternberg, même par des techniques non spécifiques.

Un dernier point est d'une importance bien plus grande : ces cellules granulomateuses, qui infiltrant isolément le parenchyme nerveux, proviennent-elles toutes directement du vaisseau ou de la prolifération anormale des éléments conjonctifs de ses gaines ? sont-elles d'origine conjonctive, ou bien quelques-unes proviennent-elles sur place de certains éléments du parenchyme nerveux ?

Ni les cellules nerveuses, ni les cellules névrogliales, elles aussi d'origine neurectodermique, ne donnent des aspects pouvant leur faire simuler les éléments granulomateux ; dégénérescence neuronale, hyperplasie, prolifération névroglie, nous donnent des cellules aisément identifiables.

Il reste par contre la *mésoglie* dont l'origine mésenchymateuse est admise par nombre d'auteurs, à la suite d'Hortega : les cellules mésogliaques sont-elles susceptibles, comme les éléments du tissu conjonctif, de devenir sur place des cellules granulomateuses ?

Dans le cas que nous avons étudié, certaines grandes cellules semblent apparentées, par leur aspect morphologique, leurs caractères nucléaires, tantôt à certaines modalités réactionnelles de la mésoglie, tantôt à des éléments granulomateux ! — Malheureusement, nous n'avons pas pu pra-



tiquer les colorations électives de la mésoglie et nous ne voulons pas conclure de ressemblances morphologiques trop vagues à la filiation entre la mésoglie et les cellules granulomateuses.

Il serait intéressant, dans un cas analogue, d'étudier, avec les colorants spécifiques, le comportement de la mésoglie dans les lésions granulomateuses du névraxe. Ce serait un argument nouveau à jeter dans la discussion toujours ouverte de la place de la mésoglie dans le système réticulo-endothélial (M<sup>re</sup> N. Zand, Llombart et Bratiano) et de son origine mésodermique. Ces quelques documents histo-pathologiques nous permettent en terminant de discuter anatomiquement la réalité des formes nerveuses du granulome malin.

Les observations anatomo-cliniques précises, avec lésions spécifiques granulomateuses du névraxe, sont très peu nombreuses. Cette rareté tient-elle à la pauvreté du névraxe en tissu conjonctif, est-elle due à l'éloignement des centres nerveux par rapport au point de pénétration de l'agent infectant ? Quoi qu'il en soit anatomiquement, aucun argument ne vient actuellement étayer l'hypothèse de localisations nerveuses primitives granulomateuses. L'anatomie pathologique, comme la clinique, nous pousse à conclure qu'il n'y a pas de formes nerveuses, mais des accidents nerveux, au cours de l'évolution d'un granulome malin.

DISCUSSION. — M. G. Roussy. — L'heure est trop avancée et notre ordre du jour trop chargé pour qu'il soit possible d'ouvrir une discussion à propos de l'intéressante communication de MM. Favre, Dechaume et Croizat.

Je me bornerai donc à en souligner l'intérêt et je demande la permission à M. Dechaume de lui rappeler que je ne partage pas sa façon de voir, à propos de la microglie.

Que la microglie, comme la névroglie en général, se comporte, au cours des processus inflammatoires des centres nerveux, d'une façon analogue à ce que fait le conjonctif et le mésenchyme dans les autres tissus et organes, nous sommes tous d'accord sur ce point. Mais cela ne veut pas dire que, névroglie et conjonctif aient même origine embryologique.

M. Dechaume se rappelle sans doute les arguments que nous avons apportés en faveur de cette thèse, avec MM. Lhermitte et Oberling à la dernière *Réunion Neurologique internationale de 1930*.

Nous nous sommes efforcés, en effet, à l'appui de documents expérimentaux et anatomo-cliniques, de montrer que ce qui modifie les modalités réactionnelles des différents éléments de la névroglie, est avant tout lié à une question de durée de l'agent vulnérant. Dans tout processus inflammatoire des centres nerveux au début, apparaissent d'abord des modifications de la microglie, puis celles de la macroglie. Lorsqu'on réalise des processus inflammatoires particulièrement lents, comme nous avons pu le faire avec M. Raileanu chez le lapin, au moyen du radium on voit se former des cellules géantes, même aux dépens des astrocytes.

Ces faits, d'ailleurs appuyés par certains travaux allemands, montrent qu'il est difficile de tirer du mode de réaction d'un tissu au cours des processus pathologiques, des renseignements sur son origine embryologique.

Nous admettons, pour notre part, que la névroglie joue dans les centres nerveux, tant du point de vue physiologique que pathologique, un rôle

analogue à celui du conjonctif dans l'organisme. Mais nous pensons que du point de vue embryologique, rien n'autorise à revenir sur l'opinion classique qui reconnaît une même origine ectodermique à tous les éléments composants du système nerveux, fibres et cellules nerveuses et névrogliques.

## LYMPHOGRANULOMATOSE ET TUBERCULOSE

(*Etude expérimentale*)

par

F. Bezançon, R. Weismann-Netter, V. Oumansky et J. Delarue (de Paris).

La question si controversée des rapports entre la lymphogranulomatose et la tuberculose doit, actuellement, être reprise en fonction des données nouvellement acquises au sujet de la tuberculose expérimentale. Ce n'est, en effet, que depuis peu qu'on sait pouvoir exister chez le cobaye, à côté de la tuberculose typique, celle étudiée par Villemin, une tuberculose atypique, localisée au système ganglionnaire et curable, nécessitant une très attentive mise en observation des animaux inoculés.

Les recherches que nous relatons ci-après portent sur six cas de lymphogranulomatose, diagnostiqués cliniquement, vérifiés par l'histologie. Mais à propos de chacun d'eux, nous avons multiplié les expériences, ce qui, croyons-nous, nous autorise à tirer de notre étude quelques conclusions.

A. — CAS NÉGATIFS. — Trois fois, il nous fut impossible de déceler la tuberculose. Ces trois cas étaient ceux de lymphogranulomatose à forme ganglionnaire typique avec adénopathies multiples, prurit, hyperleucocytose, polynucléose et éosinophilie sanguines. La biopsie montra chaque fois des lésions caractéristiques sans association de lésions tuberculeuses anatomiques ni histologiques. Aucun bacille ne put être mis en évidence sur les coupes. Le produit de broyage du ganglion fraîchement biopsé fut inoculé pour chaque cas à cinq ou six cobayes.

Les recherches suivantes furent pratiquées :

1° *Recherche de la tuberculose type Villemin.* — Dans chaque série, un animal est sacrifié tous les mois. L'autopsie ne révéla aucune lésion caséuse, aucune granulation sur les viscères.

2° *Recherche de la tuberculose atypique.* — Les aires ganglionnaires accessibles à l'exploration étaient régulièrement examinées chez les animaux en expérience. Lors des autopsies, les ganglions, même très légèrement hypertrophiés, étaient prélevés, les uns pour coupes histologiques, d'autres pour recherches bactériologiques sur frottis, d'autres pour réinoculations.

Dans les trois cas envisagés, on ne trouva aucune lésion tuberculeuse histologique ; la recherche du bacille fut négative ; les réinoculations, jusqu'à trois passages successifs, ne tuberculisèrent aucun animal.

3° *Epreuves tuberculiniques.* — L'épreuve de la tuberculine, tant en cutiqu'en intradermo-réaction, à laquelle furent soumis plusieurs des animaux inoculés, se montra toujours négative.

4° *Essai de production du phénomène de Koch.* — Sur quatre cobayes appartenant à deux séries différentes fut pratiquée l'inoculation d'une culture virulente de bacilles de Koch. Tous ces animaux furent ensuite atteints d'une tuberculose caséuse banale sans que l'on ait observé le phénomène de Koch.

**B. — CAS POSITIFS.** — Dans nos trois autres cas, nos inoculations provoquèrent au contraire la tuberculisation des animaux. Ces trois observations, cliniques et expérimentales, doivent être analysées dans le détail en raison des discussions qu'elles comportent.

**Observation I. — Cas Rieut.** — Homme de cinquante-six ans, sans passé personnel ni histoire familiale de tuberculose. Il est atteint d'une lymphogranulomatose cliniquement typique : poly-adénopathies cervicale, axillaire, médiastinale, etc., hyperleucocytose, polynucléose, éosinophilie, prurit et fièvre. Aucune lésion pulmonaire tuberculeuse radiologique. La biopsie porte sur un ganglion cervical dont on inocule la moitié à 4 cobayes et dont l'autre moitié est toute utilisée pour l'étude histologique. Celle-ci montre les lésions caractéristiques de la maladie de Paltauf-Sternberg, sans aucune association de lésions tuberculeuses, et sans bacilles de Koch sur les coupes.

Les 4 cobayes succombent néanmoins dans un temps de six semaines à trois mois, avec des lésions tuberculeuses banales riches en bacilles de Koch.

Actuellement, c'est-à-dire plus de deux ans après ces recherches, le malade vit encore, quoique atteint de paralysie spasmodique et d'un lamentable état de déchéance organique. Pourtant, il ne présente, cliniquement ni radiologiquement, aucun signe de tuberculose.

**Observation II. — Cas Cond.** — Il s'agit, comme dans l'observation précédente, d'un homme jeune sans passé pathologique évoquant la tuberculose. Le syndrome clinique de la lymphogranulomatose est évident. Ce malade, entré à l'hôpital Saint-Antoine à la période terminale de l'évolution, était atteint d'un syndrome médiastinal en rapport avec l'extrême développement des ganglions thoraciques. On préleva à l'autopsie quelques-uns de ceux-ci, ainsi que des ganglions abdominaux juxta-aortiques, pour servir aux examens et aux inoculations. L'autopsie ne montra d'ailleurs aucune lésion d'apparence tuberculeuse.

L'examen histologique des ganglions prélevés fut de même entièrement négatif quant à la tuberculose : il s'agissait de lymphogranulomatose pure. Aucun bacille acidorésistant n'était visible sur les coupes.

Quatre cobayes sont inoculés sous la peau de la cuisse droite au moyen des mêmes ganglions broyés. Au bout de trois semaines, s'est développée chez tous les animaux une adénopathie inguinale droite de la grosseur d'un pois. Celle-ci est incontestablement tuberculeuse, ainsi que le montrent l'histologie et la bactériologie, un simple frottis de ces ganglions caséifiés permettant de caractériser des bacilles de Koch en abondance. La tuberculose était d'ailleurs généralisée aux viscères abdominaux, plus particulièrement à la rate. La seule note un peu spéciale de cette tuberculose expérimentale était l'absence de chancre d'inoculation.

Les quatre cobayes, présentèrent donc une tuberculose typique. Mais nous noterons que deux d'entre eux présentèrent en outre, dans la région inguinale du côté opposé à l'inoculation, une suppuration ganglionnaire très particulière n'ayant aucun caractère tuberculeux, ne contenant pas de bacille, et dont le pus, réinoculé à des cobayes neufs ne tuberculisa ceux-ci en aucune manière. Nous reviendrons d'ailleurs sur ces faits dans notre seconde note.

**Observation III. — Cas Croiz.** — L'observation du malade a été publiée par deux d'entre nous avec Duruy et Fouquet (1). Il s'agissait d'une lymphogranulomatose typique, mais avec prédominance de l'atteinte pleurale. Le malade mourut après seize mois d'évolution, et l'autopsie montra, se superposant aux lésions typiques de lymphogranulomatose, une tuberculose miliaire généralisée, alors qu'une biopsie d'un ganglion faite plusieurs mois avant la mort n'avait révélé aucune association tuberculeuse. Les lésions de cette nature constatées

(1) Société médicale des Hôpitaux, 13 juin 1930, p. 1099.

à l'autopsie étaient des lésions jeunes de type exsudatif. La lymphogranulomatose et la tuberculose ne s'intriquaient, à proprement parler, que dans la plèvre et dans la rate. À l'examen histologique de ces organes, il existait non seulement de petits nodules miliaires au sein des lésions granulomateuses, mais même des bacilles de Koch au voisinage des cellules de Sternberg. Au contraire, dans le poumon, la tuberculose est seule.

Des inoculations furent pratiquées à partir des divers organes : poumon, rate, ganglions, liquide pleural et péricardique. Il en résulta dans tous les cas la tuberculisation des cobayes, avec caséification ganglionnaire, granulations spléniques, etc., le tout extrêmement riche en bacilles. Il y eut cependant des différences de détail entre le comportement de cette tuberculose selon l'organe inoculé. C'est ainsi que la plupart des animaux ne présentaient pas de chancre d'inoculation, mais firent exception à cette règle ceux inoculés à partir du poumon et de la rate, dont la très grande abondance en bacilles avait été constatée sur les coupes. De même, alors que la mort fut particulièrement rapide (trois à quatre semaines chez presque tous les animaux), ceux qui reçurent des injections de liquide péricardique (dans lequel avait été pourtant broyé un fragment de péricarde) ne succombèrent, avec des lésions richement bacillaires et généralisées, qu'après plus de trois mois.

Nos cas positifs se subdivisent donc comme il suit :

A. — Pour deux d'entre eux, l'inoculation de produits granulomateux prélevés soit par biopsie, soit par nécropsie, détermine la tuberculisation, alors, qu'il n'existait ni tuberculose clinique ni lésions histologiques de cette nature.

B. — Dans le troisième cas, les lésions tuberculeuses étaient patentes, ayant d'ailleurs les caractères de lésions jeunes.

#### DISCUSSION DES FAITS

Quelle conséquence pouvons-nous tirer des faits précédents en ce qui concerne les rapports qui unissent lymphogranulomatose et tuberculose ?

En faveur de l'opinion selon laquelle la lymphogranulomatose ne serait qu'une forme atypique de tuberculose, il nous semble qu'on ne pourrait faire valoir qu'un seul argument : à savoir que, dans la moitié de ces cas, l'inoculation de produits granulomateux a été suivie de la tuberculisation des cobayes. Proportion imposante à coup sûr, mais comment interpréter alors les cas négatifs aussi nombreux ? Sans doute pourrait-on objecter que le dernier mot n'est pas dit au sujet de la tuberculose expérimentale, qu'il y a peu de temps encore on ne connaissait de celle-ci que la tuberculose généralisée, toujours mortelle en un délai donné, telle que l'avait décrite Villemain ; or, la découverte de l'ultra-virus, les travaux de l'école française démontrant qu'il existe, chez le cobaye, une tuberculose purement ganglionnaire, curable, échappant facilement à l'observation lorsque celle-ci n'est pas absolument méthodique, toutes ces acquisitions ont évidemment prouvé que la question est plus complexe qu'il n'avait longtemps paru. À cette argumentation, on ne saurait répondre que d'une manière : c'est qu'en l'état actuel de nos connaissances et sans engager l'avenir, la moitié au moins des inoculations de produits lymphogranulomateux reste négative quant à la détermination d'une tuberculose expérimentale du cobaye, typique ou non ; c'est aussi que l'injection à cet animal de virus tuberculeux, d'où qu'il vienne, n'a

jamais à notre connaissance reproduit approximativement les lésions anatomiques si caractéristiques de la lymphogranulomatose.

En faveur de l'autonomie de cette affection, il nous semble qu'un premier argument pourrait être tiré de cette spécificité même des lésions, qui ne ressemblent à aucune autre, combinant ainsi qu'elles font l'aspect inflammatoire à l'aspect néoplasique. Expérimentalement, l'inoculation de produits lymphogranulomateux au cobaye a, entre les mains d'un certain nombre d'auteurs, déterminé des lésions n'ayant aucun caractère tuberculeux. On a vu que, dans notre second cas positif, se développa parallèlement à la tuberculose et sans se confondre avec elle une affection surajoutée. Nous reviendrons, dans une autre note, sur ce fait curieux dont la comparaison s'impose avec un autre de nos résultats expérimentaux, à propos duquel les animaux inoculés contractèrent, en dehors de toute tuberculose, une affection similaire.

Mais, si nous admettons que la lymphogranulomatose est une affection autonome, comment expliquer la fréquence de la tuberculose associée, que celle-ci soit avérée cliniquement et anatomiquement comme dans notre troisième cas positif, ou qu'elle soit seulement expérimentale comme dans les deux autres ?

Tout d'abord il est courant, lors d'un grand nombre d'affections, pour peu qu'elles entraînent un état de dénutrition et de cachexie, de constater l'éclosion d'une tuberculose de marche rapide, soit uniquement pulmonaire, soit généralisée. C'est une semblable tuberculose terminale qu'a sans doute contractée le malade de notre troisième observation positive, ainsi que semble l'attester l'âge des lésions observées.

Il est, d'autre part, une notion bien connue : celle du microbisme latent des ganglions lymphatiques. La tuberculisation du cobaye a été obtenue à partir de ganglions leucémiques, de ganglions cancéreux, voire de ganglions sains. En admettant que la tuberculose latente ganglionnaire soit plus fréquente dans la maladie de Paltau-Sternberg que dans toute autre, aurait-on le droit d'en conclure à la nature tuberculeuse de cette maladie ?

Si, comme il paraît vrai, la lymphogranulomatose prédispose à la tuberculose, non plus uniquement locale et latente, mais viscérale et évolutive, peut-être pourrait-on en trouver l'explication assez satisfaisante dans le fait que cette affection ne laisse presque jamais intacts les ganglions médiastinaux qui, plus que tous les autres sans doute, servent de gîte au virus tuberculeux. Celui-ci ne pourrait-il être activé par les phénomènes inflammatoires locaux ? Encore cette activation est-elle loin d'être obligatoire : c'est à partir des ganglions médiastinaux qu'ont été faites les inoculations positives de notre second cas. Or, l'autopsie n'avait montré aucune tuberculose, et les ganglions inoculés n'étaient ni histologiquement ni bactériologiquement tuberculeux. De même, dans notre premier cas positif, nous tuberculisons, en 1929, des cobayes, au moyen d'un ganglion granulomateux, sans aucune lésion tuberculeuse apparente ; or, actuellement, en octobre 1931, le malade, cachectique, paraplégique, ne présente néanmoins cliniquement, radiologiquement, ni bactériologiquement, aucune tuberculose décelable.

Sans avoir d'autre prétention que de verser au débat les faits que nous avons observés, nous pensons cependant que ces faits ne plaident guère en faveur de l'assimilation de la lymphogranulomatose à la tuberculose,

mais tendent plutôt à faire considérer la maladie de Paltauf-Sternberg comme une affection autonome.

DISCUSSION. — *M. de Josselin de Jong*. — Je suis tout à fait d'accord avec M. le professeur Besançon; l'inoculation, chez le cobaye, de matière pure de tissu lymphogranulomateux, ne produit pas la tuberculose. Pour moi aussi, ce sont deux maladies distinctes, du point de vue étiologique, clinique et histologique.

### CONTRIBUTION A L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE LA LYMPHOGRANULOMATOSE

par

F. Bezançon, R. Weismann-Netter, V. Oumansky et J. Delarue (de Paris).

Dans notre précédente note, nous n'avons envisagé nos résultats expérimentaux d'inoculation de produits lymphogranulomateux que dans la mesure où quelque conséquence en pouvait être tirée à propos des rapports entre l'affection qui nous occupe et la tuberculose. Notre présent objet est de rapporter ceux de nos faits d'expérimentation qui nous semblent militer en faveur de l'autonomie de la maladie de Paltauf-Sternberg.

Nous n'avons indiqué que, parmi les six cas de lymphogranulomatose qu'il nous a été donné d'inoculer au cobaye, trois ont déterminé la tuberculisation de l'animal. Nous n'aurons à revenir ici que sur un seul de ces cas parce que, à côté des lésions tuberculeuses provoquées, mais ne se confondant pas avec elles, il y eut détermination de lésions tout à fait différentes. D'autre part, nos trois autres cas, qui donnèrent des réponses négatives au point de vue de la tuberculose, provoquèrent chez les animaux inoculés, soit pour deux d'entre eux, des hypertrophies ganglionnaires assez généralisées, mais discrètes et sans autre caractère histologique qu'une inflammation subaiguë banale, et pour un seul, des lésions rappelant celles de la lymphogranulomatose humaine. Or, chez les animaux inoculés à partir de ce dernier cas, s'étaient développées d'importantes suppurations d'aspect très spécial, sans aucun micro-organisme décelable et se reproduisant lors de réinoculations ultérieures. Nous avons d'ailleurs relaté ces faits en leur temps (1). Mais nous croyons devoir les rappeler en raison des analogies que nous avons observées entre nos constatations d'alors et celles auxquelles nous faisons allusion tout à l'heure, à propos d'un de nos cas qui détermina par ailleurs la tuberculisation des animaux.

*A. Cas Dep...* Biopsie d'un ganglion cervical faite le 2 juillet 1929, chez une femme de vingt-six ans, atteinte de lymphogranulomatose typique n'ayant pas encore été traitée radiologiquement, ne présentant aucun signe de tuberculose. Histologiquement, lésions caractéristiques de la maladie de Paltauf-Sternberg, à l'exclusion de toute tuberculose décelable; aucun bacille de Koch, non plus qu'aucun autre organisme n'est mis en évidence sur les coupes.

Inoculation, le jour même, de fragments ganglionnaires broyés à 4 cobayes

(1) *Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 13 juin 1930, p. 1108.



et à 2 lapins. Les diverses manœuvres de broyage et d'inoculation sont exécutées avec toutes les précautions d'asepsie. L'injection est sous-cutanée, à la cuisse droite.

De ces 4 cobayes, l'un meurt, un autre est sacrifié le 13 août. Tous deux présentent une hypertrophie des ganglions inguinaux, lombaires, mésentériques et médiastinaux. Ceux-ci, broyés, servent à des réinoculations reproduisant de semblables adénopathies. Des coupes histologiques montrent des lésions inflammatoires intenses, sans plus de trace des follicules lymphoïdes normaux, la sclérose très marquée circonscrivant des plages occupées par un infiltrat de polynucléaires avec quelques éosinophiles; au centre de l'une d'elles est une zone de nécrose suppurative; par ailleurs, il existe des lésions de capillarite avec tuméfaction importante de quelques histiocytes.

Le troisième cobaye inoculé le 2 juillet, à partir du ganglion biopsié, présente le 17 août, outre des adénopathies généralisées de même aspect que les précédentes, une grosse masse sous-mentale constituée par un pus crémeux, jaunâtre, très consistant. Un gros abcès semblable existe dans le médiastin. Ces abcès d'origine ganglionnaire sont aseptiques tant à l'examen direct que par cultures sur les milieux les plus divers. L'étude histologique montre, autour de la suppuration centrale et de la zone de polynucléaires intacts qui la borde, un tissu de granulation, lequel forme, avec le tissu fibreux qui lui fait suite en périphérie, la paroi même de l'abcès; on voit, dans les mailles d'un réseau collagène, avec quelques polynucléaires agminés, de volumineux histiocytes arrondis, peu chromophiles, à noyau central; certains ont une morphologie vaguement épithélioïde; d'autres, très gros, sont de véritables plasmodies à deux ou trois noyaux; des éléments volumineux à protoplasma basophile, à noyau unique très chromophile, bourgeonnant, rappellent assez bien la cellule de Sternberg; on arrive d'ailleurs à saisir tous les intermédiaires entre ces divers éléments; en outre, on voit des cellules éosinophiles, le plus souvent polynucléées; les capillaires très nombreux sont presque oblitérés par leur endothélium tuméfié et sont le centre d'une importante systématisation de fibres connectives qui leur constituent une paroi en apparence très épaissie.

Les cobayes furent réinoculés soit au moyen du pus, soit au moyen de ganglions sans suppuration apparente et l'affection fut entretenue par passages successifs. Nous renvoyons, pour les détails, à notre communication antérieure. Signalons pourtant qu'un des cobayes du second passage présente des abcès ganglionnaires tout à fait analogues à ceux que nous venons de décrire, à ceci près que leur répartition fut abdomino-pelvienne au lieu de cervico-médiastinale.

Le quatrième cobaye, inoculé le 2 juillet, à partir du ganglion prélevé à la malade, mourut le 4 septembre et ne présentait qu'une hypertrophie ganglionnaire comparable à celle des deux premiers; mais les animaux réinoculés, au moyen du broyage ganglionnaire, furent eux aussi atteints d'adénopathies suppurées.

Les deux lapins inoculés le 2 juillet semblèrent, pendant longtemps, ne se ressentir de rien. Nous avions cessé de les examiner systématiquement lorsque, en mai 1930, nous nous aperçûmes qu'ils étaient porteurs de suppurations aseptiques qui nous permirent d'effectuer de nouveaux passages. Ceux-ci réalisèrent à nouveau des suppurations bien que moins volumineuses et pour lesquelles l'examen histologique ne nous montra que des lésions inflammatoires sans caractères spécifiques.

**B. Cas Cond...** C'est notre deuxième observation de cas positifs de tuberculisation des animaux, relatée dans la note précédente. Cliniquement, lymphogranulomatose typique chez un homme de vingt-cinq ans, sans aucun signe clinique ni radiologique de tuberculose. De même, l'examen histologique des ganglions prélevés à l'autopsie montre des lésions pures de lymphogranulomatose; on ne trouve pas de bacille sur les coupes.

Quatre cobayes sont inoculés le même jour avec le produit du broyage de

fragments des ganglions prélevés. L'inoculation est faite sous la peau de la cuisse droite avec les précautions d'asepsie habituelle.

Deux de ces animaux furent atteints d'une tuberculose typique survenue dans les délais habituels. La seule particularité était l'absence de chancre d'inoculation, mais nous n'y insisterons pas ici.

Les deux autres cobayes, après trois semaines, présentaient déjà, tout comme les précédents, une hypertrophie ganglionnaire inguinale nette du côté inoculé. Mais à ce moment apparut de plus, dans la région inguinale opposée, une intumescence ganglionnaire qui s'accrut rapidement pour ne pas tarder à prendre un volume considérable : six semaines après l'inoculation, le ganglion inguinal droit a les dimensions d'un gros pois ; le gauche est plus volumineux qu'une grosse fève. Quand, après deux mois, ces cobayes succombent, la masse inguinale mesure environ 6 centimètres de longueur et 3 centimètres de largeur.

A l'autopsie, on trouve les ganglions inguinaux et iliaques droits caséeux, riches en bacilles acido-résistants (de même que la rate) ; le ganglion inguinal gauche est au contraire abcédé ; le pus, très abondant, ne ressemble en rien à du caséum : il est épais, crémeux, blanchâtre, sans odeur ; sa consistance est pâteuse. Il rappelle donc en tous points le pus que nous avions observé chez les cobayes du cas Dep... L'examen microscopique ne montre que des éléments cellulaires altérés, sans aucun germe décelable et en particulier sans bacille de Koch. La culture sur les différents milieux aérobies et anaérobies, celle sur milieu de Petroff, restent stériles.

L'examen histologique de la paroi du ganglion inguinal gauche ne montre que des lésions d'inflammation et de sclérose sans caractère de spécificité. A l'inverse du cas précédent, aucun élément anatomique ne rappelle ici la cellule de Sternberg. Il n'y a pas d'éosinophilie notable. Cet examen est également négatif au point de vue de la tuberculose : tant anatomiquement que bactériologiquement.

La réinoculation du pus est faite à d'autres animaux. Ceux-ci présentent, après trois ou quatre semaines, des lésions suppuratives analogues au niveau des régions ganglionnaires. Aucun de ces cobayes n'est tuberculisé. Une épreuve à la tuberculine, faite chez ces animaux de second passage, ne donne aucun résultat.

Un troisième passage est essayé, mais ne donne aucun résultat pathologique appréciable.

En résumé, nous avons observé par deux fois, à la suite de l'inoculation de produits lymphogranulomateux, des lésions ganglionnaires avec supuration. Mais alors que, dans l'un de nos cas, ces lésions étaient histologiquement d'aspect inflammatoire banal, sans spécificité, dans l'autre cas, au contraire, elles pouvaient être rapprochées de celles qui caractérisent la lymphogranulomatose humaine.

Dans le premier de nos cas, l'affection expérimentalement contractée par les animaux était pure, sans aucune association de tuberculose. Dans le second, l'inoculation a déterminé en outre une tuberculose typique, mais dont les lésions ne se confondaient ni au point de vue histologique, ni au point de vue expérimental, avec celles que nous avons définies. En conséquence, à supposer que l'affection si spéciale que nous avons observée chez les animaux inoculés soit réellement la lymphogranulomatose, celle-ci ne saurait être assimilée à la tuberculose, et les seuls rapports que l'on pourrait concevoir entre les deux maladies sont des rapports facultatifs de coexistence ou d'association.

Nous ne nous crovons pas cependant en droit d'affirmer sans réserve que l'affection réalisée chez nos animaux est bien la lymphogranulomatose. Il peut surtout paraître surprenant que cette affection qui, chez l'homme, donne lieu à des adénopathies dont une des caractéris-

tiques essentielles est l'absence de tendance suppurative, provoque au contraire chez l'animal des adénopathies suppurées. Mais on peut faire remarquer que la découverte histologique de micro-abcès n'est pas exceptionnelle à l'examen de ganglions granulomateux. S'ils ne s'extériorisent guère, la cause en est peut-être dans l'énorme développement habituel de la sclérose. D'autre part, il existe des cas authentiques d'adénopathies suppurées dans la lymphogranulomatose humaine. Tel était celui que l'un de nous a récemment présenté à la Société médicale des Hôpitaux de Paris (1). Des inoculations furent d'ailleurs faites par nous à partir du pus prélevé par ponction chez ce sujet, et à partir du produit de broyage d'un ganglion biopsié. Les résultats furent négatifs tant au point de vue de la tuberculose qu'au point de vue de la détermination d'adénopathies suppurées. Les cobayes ne présentèrent que des adénopathies minimes, sans autre lésion qu'une inflammation subaiguë, analogues à celles que nous avons observées assez fréquemment après inoculation de produits granulomateux d'autre provenance.

Il n'en reste pas moins que des faits expérimentaux tels que ceux qui font l'objet de cette étude nous paraissent mériter d'être relatés, ne leur accorderait-on que la valeur de faits d'attente.

#### ÉBAUCHE D'UN SYNDROME BIOLOGIQUE DE LA LYMPHOGRANULOMATOSE MALIGNE

par

R. Weismann-Netter (de Paris).

A l'occasion de cette Réunion consacrée à la lymphogranulomatose, nous nous permettrons d'apporter les résultats que nous a donnés l'étude de quelques réactions biologiques au cours de cette affection. Nous les avons d'ailleurs esquissés à propos d'une récente présentation de malade, à la Société médicale des Hôpitaux de Paris (3 juillet 1931, n° 25, p. 1447). Mais nos constatations portant sur des cas à notre avis trop peu nombreux, nous ne comptons pas y revenir aussi rapidement.

Nos recherches ont été faites chez 7 malades atteints de lymphogranulomatose diagnostiquée cliniquement, et certifiée par l'examen anatomo-pathologique. Parallèlement, ont été étudiés du même point de vue, trois cas de tuberculose ganglionnaire, un cas de leucémie lymphoïde. Nous avons procédé de même dans deux autres cas (cas douteux du tableau ci-dessous) concernant deux malades atteints d'adénopathies multiples pour lesquels le diagnostic clinique restait en suspens et chez lesquels la biopsie, ne révélant que des lésions inflammatoires subaiguës sans caractère nettement spécifique, ne put éclairer l'étiologie.

Chez ces 13 sujets furent pratiquées : la cuti-réaction à la tuberculine brute, l'intradermo-réaction au moyen d'une dilution de tuberculine au centième, les réactions de fixation à l'antigène tuberculeux par les

(1) « Un cas de lymphogranulomatose avec adénopathies suppurées », Société médicale des Hôpitaux, juillet 1931, p. 1443.

techniques de Besredka et de Calmette, la réaction de Vernes à la résorcine. Ajoutons que dans les sérums furent également faites les réactions de Wassermann et de Hecht, et la réaction photométrique de Vernes en vue du dépistage de la syphilis. Toutes ces dernières ayant été négatives chez tous nos sujets, nous n'y reviendrons pas par la suite.

Le résultat des autres recherches est indiqué dans le tableau ci-après :

	Cutiréaction tuberculine brute	Intra-dermo- réaction tuberculine au 1/100*	Besredka	Calmette	Vernes- résorcine
<i>Lymphogranulomatose :</i>					
1. Dep... ..	0	+	0		67
2. Ric.....	0	+	0		65
3. Cond. ...	0	+	0	0	89
4. Ton.....	0	++	+	+	119
5. Lor ...	0				77
6. Bouill...	0	+++	0	0	91
7. Ord... ..	0	+ très faible	0		35
<i>Tuberculose ganglionnaire :</i>					
8. Pas ...	+		+ très faible	+ faible	33
9. Lef.....	++		+ très faible	+	16
10. Mir... ..	++				39
<i>Leucémie lymphoïde :</i>					
11. Riou... ..	0	+ très faible			15
<i>Cas douteux :</i>					
12. Dellaf. .	0	+	+ faible	+ faible	97
13. Cass... ..	+	+	0	+ très faible	16

On voit que, dans les 7 cas de lymphogranulomatose maligne qu'il nous a été donné d'étudier, la cuti-réaction à la tuberculine a été négative, tant chez des malades gravement touchés et parvenus à une phase tardive de l'évolution (cas n° 1, 2, 3, 7) que chez des sujets florides (cas n° 4, 5, 6).

L'intradermo-réaction à la tuberculine au centième était au contraire dans tous les cas positive, mais à des degrés variables et d'une façon générale, d'autant plus atténuée que l'état général était davantage atteint.

Les réactions de fixation ont été négatives, exception faite d'un seul cas (n° 4), cas auquel correspondait aussi le chiffre le plus élevé de la réaction de Vernes-résorcine. Signalons que, néanmoins, l'inoculation au cobaye du broyage ganglionnaire après biopsie n'a pas tuberculisé l'animal, alors qu'au contraire, il y eut tuberculisation à partir des cas n° 2 et n° 3 (1).

(1) La plupart des malades qui ont fait l'objet de la présente étude sont ceux à partir desquels furent réalisées les recherches expérimentales qu'avec MM. F. Bezançon, V. Oumanski et J. Delarue, nous avons rapportées ici-même.

résor-  
ctions  
nes en  
gatives

après :

ne-  
rcine

7  
5  
9  
9  
7  
1  
5

3  
6  
9

5

7  
6

qu'il  
a été  
une  
sujets

raire  
çon  
teint.  
seul  
de la  
ation  
culisé  
s cas

ceux  
M. F.

La réaction de Vernes à la résorcine s'est montrée franchement positive dans les 6 premiers cas du tableau, que les malades aient été fébriles (n° 2 et 3) ou qu'ils aient été apyrétiques. Elle était positive, bien qu'à un moindre degré, dans le cas n° 7; ce dernier est celui d'un garçon de quatorze ans atteint d'une forme spléno-hépatique de l'affection avec anémie intense, fièvre élevée, état cachectique.

Le syndrome biologique caractérisé par la négativité de la cuti-réaction à la tuberculine; la positivité de l'intradermo-réaction, la négativité habituelle des réactions de fixation aux antigènes tuberculeux, le chiffre le plus souvent élevé de positivité de la réaction de Vernes à la résorcine n'ont pas été retrouvés par nous dans les trois cas de tuberculose ganglionnaire que nous avons étudiés. Tous trois concernaient des malades atteints d'adénites tuberculeuses cervicales non suppurées, avec bon état général et sans aucune lésion viscérale évolutive décelable cliniquement ni radiologiquement. La cuti-réaction à la tuberculine a été chaque fois positive, ainsi qu'à des degrés variables les réactions de fixation. Quant à la réaction de Vernes, son chiffre de positivité était faible.

Nous n'insisterons pas sur les résultats que nous avons obtenus dans notre seul cas de leucémie lymphoïde que nous ne citons que pour mémoire.

Si nous considérons enfin nos deux cas « douteux », nous constatons que le syndrome biologique du n° 13 ne rappelle en rien celui de nos cas certains de lymphogranulomatose. De fait, la clinique n'était guère ici en faveur de ce diagnostic : le malade était porteur, depuis plusieurs mois, de gros ganglions inguinaux non suppurés, sans aucune autre atteinte superficielle ni profonde, sans splénomégalie, sans prurit; la formule sanguine était banale. Il n'en va pas de même du cas n° 12 qui se comporte biologiquement à la manière d'une lymphogranulomatose, comparable, en particulier, au cas n° 4. Chez ce sujet, existaient cliniquement des adénopathies multiples à prédominance cervicale, une splénomégalie, un prurit intense; l'atteinte ganglionnaire médiastinale si fréquente faisait défaut, de même que l'éosinophilie sanguine, mais il y avait une hyperleucocytose (22.000 globules blancs) et une polynucléose à 85 %. Ajoutons qu'un fragment de ganglion, prélevé par biopsie chez ce malade, a tuberculisé le cobaye bien que, comme dans les cas n° 2 et 3, l'examen histologique du ganglion prélevé n'ait montré aucun aspect révélateur de tuberculose. C'est également l'absence de tout élément histologique spécifique de la lymphogranulomatose qui, rappelons-le, nous a incité, malgré la grande probabilité clinique, à considérer ce cas comme n'ayant pas fait sa preuve étiologique.

Il se pourrait donc que la recherche des diverses réactions que nous avons étudiées ici vienne en aide à la clinique, particulièrement lorsque la biopsie ne peut être faite ou bien lorsque l'examen histologique ne suffit pas à lever les doutes.

Les réponses, obtenues chez les malades atteints de lymphogranulomatose maligne, à des réactions utilisées surtout en vue du diagnostic de la tuberculose, sont-elles de nature à apporter quelque éclaircissement dans le problème si obscur des relations qui existent entre les deux affections ?

Nous ne nous arrêterons pas sur les résultats des réactions de fixation

dont la positivité est bien irrégulière, au cours même de la tuberculose avérée. Quant à la réaction de Vernes à la résorcine, il est fort intéressant de la rencontrer constamment et souvent fortement positive dans la lymphogranulomatose. Mais on ne saurait lui reconnaître les caractères d'une réaction véritablement spécifique. Tout au plus semble-t-elle indiquer que certaines modifications humorales sont communes à ces deux affections chroniques.

De plus grande importance nous semble être, au point de vue qui nous occupe, la constante négativité de la cuti-réaction à la tuberculine chez les malades atteints de lymphogranulomatose maligne. La même négativité se retrouve chez ceux d'entre eux pour lesquels la preuve peut être apportée, qu'ils sont cependant contaminés par le virus tuberculeux. On serait tenté d'en conclure que la lymphogranulomatose est une affection anergisante, et d'attribuer à cette anergie la surinfection tuberculeuse si remarquablement fréquente. Cette hypothèse nous paraît cependant facilement attaquable. La persistance de l'intradermo-réaction ne permet pas de croire à la totale défaillance de l'immunité. On pourrait se demander à meilleur droit si la négativité de la cuti-réaction ne serait pas subordonnée à des modifications purement tissulaires, proprement épidermiques. Le prurit, signe capital de l'affection n'est-il pas l'extériorisation clinique d'un conflit dont nous ignorons les antagonistes, mais dont le siège est l'épiderme ?

En résumé, la lymphogranulomatose maligne, autant qu'il est possible d'en juger d'après des cas trop peu nombreux, mais jusqu'à présent concordants, présente des particularités biologiques intéressantes : chez les malades qui en sont atteints, la cuti-réaction à la tuberculine est négative, que le sujet présente ou non une tuberculose surajoutée décelable. L'intradermo-réaction est au contraire positive. Les réactions de fixation aux antigènes tuberculeux sont le plus souvent, mais non toujours, négatives. La réaction de Vernes à la résorcine est positive et le plus souvent fortement. Ce groupement biologique n'est guère en faveur de l'assimilation à la tuberculose de la maladie de Paltauf-Sternberg.

DISCUSSION. — *M. Huguenin.* — Les résultats que nous avons obtenus dans le service de M. le professeur Roussy, sont, dans l'ensemble, comparables à ceux que vient de nous exposer M. Weismann-Netter. Cependant, ils nous ont paru plus complexes, surtout dans l'étude en série de ces réactions biologiques au cours de l'évolution de la lymphogranulomatose. Nous n'insistons pas pour le moment sur cette question, puisqu'elle fait l'objet d'une communication particulière.

#### CONSIDÉRATIONS ANATOMIQUES ET PATHOGÉNIQUES SUR LA LYMPHOGRANULOMATOSE

par

L. Cornil et A. Rouslacroix (de Marseille).

Les rapports documentés de MM. les professeurs Favre et Vasiliu ont mis en évidence deux ordres de faits :

les uns positifs, permettant de préciser avec netteté l'autonomie anatomo-clinique du granulome malin ;



les autres, facteurs d'imprécision qui demandent à être soumis encore au crible de l'observation histologique et de l'expérimentation.

Nous voudrions, dans cette brève intervention, nous réservant d'en développer les termes dans un article ultérieur, à la lumière de nos documents personnels comportant 20 pièces histologiques, recueillis dans le service des professeurs Olmer, Silhol, ainsi qu'au Centre anticancéreux de Marseille, reprendre quelques points de discussion histologique dignes de remarque, dont plusieurs viennent d'être magistralement exposés par le professeur Favre.

Tout d'abord, nous pensons avec lui que, contrairement à l'affirmation de certains classiques, la sclérose n'est pas l'apanage du stade tardif ou d'une forme évoluée.

Les micro-photographies que nous projetons confirment en effet dans des cas observés tout au début des manifestations cliniques, la présence dans les ganglions d'une sclérose très précoce débutant au niveau de la trame, marquée avec une intensité plus grande au niveau de la capsule et se caractérisant aussi par une hyperplasie nette des travées fibreuses.

Dans un deuxième ordre de faits, nous désirerions insister sur la fréquence des altérations vasculaires que nous avons rencontrées dans la plupart de nos cas. C'est ainsi que la phlébite oblitérante nous est apparue particulièrement fréquente surtout dans certaines formes où prédominaient les plages de nécrose.

Nous croyons qu'il est important d'insister sur cette notion qui justifie l'interprétation pathogénique des plages nécrotiques à laquelle il y a lieu d'ajouter d'ailleurs la constatation un peu moins fréquente, mais non exceptionnelle de l'artérite à type d'endarterite ou même de panartérite, ainsi qu'on peut le voir sur notre projection d'un type lésionnel rappelant par certains traits ceux de la péri-artérite noueuse.

D'autre part, les effractions vasculaires dont nous présentons un exemple schématique, puisque, à côté d'une cellule réticulaire volumineuse, on peut voir la cavité remplie d'éléments polymorphes, posent le problème des métastases dans la maladie de Sternberg.

En effet, doit-on admettre que les foyers multiples observés au cours de cette affection sont la conséquence des métastases néoplasiques de la tumeur primitive ou bien que ces manifestations disséminées sont la conséquence d'une métastase du virus du granulome malin.

Il est évident que la deuxième thèse paraît la plus vraisemblable du point de vue clinique; on ne saurait nier que la première ne peut être éliminée *a priori*.

Les intéressantes micro-photographies que M. Favre nous a présentées ce matin montrent, en effet, comme les nôtres, l'envahissement des vaisseaux par les éléments polymorphes de la maladie.

Dans un autre ordre d'idées, après avoir rappelé l'analyse évolutive délicate des lésions ganglionnaires présentée par Masson dans son traité, puis par Berger dans son excellent travail critique rapporté ici même (*Annales d'Anatomie pathologique*, 1929, p. 179), nous pensons qu'il y a peut être, en dehors des stades chronologiques fixés par ces auteurs, des lésions variables selon les cas individuels envisagés : chaque malade paraissant avoir sa formule propre basée sur la variation morphologique, non seulement évolutive, mais, pourrions-nous dire, qualitative et quantitative des éléments histologiques observés.

Le polymorphisme de ces éléments d'origine mésenchymateuse est en effet subordonné d'abord à la discordance dans l'intensité de la réaction de tel élément par rapport à tel autre; en admettant qu'il y a lieu de tenir compte de la notion fondamentale mise en évidence par P. Masson et Berger, de l'hétéro-chronisme dans l'apparition de ces divers éléments.

De plus, chaque préparation présente des aspects souvent très disparates, suivant le point examiné. Quoi qu'il en soit, il nous paraît cependant possible de distinguer, parmi les préparations, quatre groupements anatomiques qui s'opposent les uns aux autres, groupements essentiellement variables chez les malades différents.

C'est ainsi que nous croyons pouvoir distinguer quatre types généraux :

*1<sup>er</sup> aspect : type bigarré, caractérisé essentiellement par :*

1° Perte de l'ordination folliculaire, plus encore dans le ganglion que dans la rate.

2° Polymorphisme des éléments sans prédominance manifeste de l'un d'eux (toutefois éosinophilie plus rare). Cellules de Sternberg en moyenne abondance (d'origine réticulaire ou plasmocytaire).

3° Plages de sclérose parfois précoce.

4° Pas d'altération vasculaire notable.

*2<sup>e</sup> aspect : type lymphoblastique prédominant, caractérisé par :*

1° Perte de l'ordination folliculaire.

2° Polymorphisme avec prédominance des plasmocytes et éosinophilie assez abondantes.

3° Peu de réaction réticulaire. Rareté des cellules de Sternberg.

4° Lésions vasculaires des petits vaisseaux : veineux (phlébite oblitérante) ou artériels.

5° Nécrose pseudo-caséuse et sclérose riche en lacunes vasculaires.

*3<sup>e</sup> aspect : type réticulaire prédominant, caractérisé par :*

1° Disparition totale de la structure folliculaire et des centres clairs.

2° Hyperplasie réticulaire diffuse avec tendance à l'inversion folliculaire.

3° Epaissement de la capsule avec par places sclérose fibroblastique.

4° Cellules de Sternberg de toutes variétés morphologiques, surtout d'origine réticulaire.

*4<sup>e</sup> aspect : type scléreux : constitue surtout l'aspect tardif, mais paraissant moins sévère dans son évolution que les formes précédentes.*

Il va de soi que cette schématisation n'a pas la prétention d'être absolue, mais elle répond au désir bien justifié de placer dans des cadres morphologiques d'ensemble les types assez disparates que les examens histologiques systématiques permettent de rencontrer.

Enfin, nous voudrions résumer en quelques mots l'interprétation pathogénique qu'il nous paraît possible d'accepter en ce qui concerne cette singulière affection pseudo-néoplasique.

Il est possible de penser, croyons-nous, que les lésions observées dans la lymphogranulomatose réalisent les manifestations d'une surinfection du système mésenchymateux, plus spécialement lympho-réticulaire en état d'allergie.

L'infection primitive due peut-être à un ultra-virus tuberculeux, ou

même streptococcique, ainsi que l'ont mis en valeur les recherches de Grandclaude, Lesbre et Foulon, pourrait en effet passer inaperçue et nous ne saisissons que les témoignages anatomo-cliniques de la surinfection.

Nous avons résumé le plus brièvement possible ces quelques notions en litige et, en terminant, nous aurions volontiers tendance, devant l'insuffisance et la défectuosité du titre donné à la lymphogranulomatose maligne ou maladie de Sternberg-Paltauf, tenant compte de la remarque si judicieuse du professeur Favre, qu'il s'agit d'une maladie du système intéressant les tissus mésenchymateux, à proposer pour la désigner, le nom de *mésenchymatose maligne progressive, à prédominance lymphoréticulaire*.

### CONTRIBUTION A L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE LA LYMPHOGRANULOMATOSE MALIGNE

par

L. Cornil et D. Olmer (de Marseille).

Depuis l'affirmation classique soutenue par Sternberg et Paltauf, des rapports de la tuberculose et du granulome malin, la série de faits publiés par de nombreux auteurs, dont le professeur T. Vasilu nous expose dans son rapport documenté les conceptions divergentes, a suscité une opposition de plus en plus puissante contre la thèse défendue par les parrains scientifiques de la lymphogranulomatose.

Il est cependant des données troublantes et, pour nous limiter à un point très précis, les constatations rapportées récemment par M. Faure-Beaulieu et M<sup>lle</sup> Brun, à la *Société médicale des Hôpitaux de Paris*, nous ont incité à reprendre le même problème qu'eux en modifiant toutefois les conditions d'expérimentation.

Nous avons pensé qu'il y avait intérêt chez le cobaye précédemment inoculé avec du broyat de ganglion lymphogranulomateux, à injecter de l'ultra-virus, au lieu d'une culture de bacille de Koch, en vue de préciser l'existence du phénomène de Koch observé par Faure-Beaulieu et M<sup>lle</sup> Brun, ou d'un phénomène analogue.

Si les résultats que nous avons obtenus n'ont pas été confirmatifs de notre hypothèse, il nous paraît cependant utile de rapporter ici le résumé de nos expériences. A notre sens, elles comportent deux points à retenir : c'est tout d'abord, et avant tout, la réalisation, dans 3 cas sur 4, de réactions spléniques d'un type particulier, par l'injection de ganglions lymphogranulomateux avec ou sans inoculation secondaire d'ultra-virus tuberculeux.

Ensuite, c'est l'accentuation légère de ces réactions, surtout dans leur intensité et un peu dans leur rapidité, observée seulement dans l'un de ces trois cas, par rapport au cobaye témoin inoculé uniquement avec du broyat de ganglion lymphogranulomateux.

L'examen anatomique des viscères des trois cobayes ayant réagi confirme, avons-nous dit, l'existence de ces réactions spléniques particulières à type de microabcès, strictement localisées à la rate et n'intéressant pas les autres viscères.

Il ne saurait donc, dans ces conditions, être question d'inflammation septique banale, puisque l'autopsie d'une part, et l'examen histologique des autres viscères d'autre part, n'ont permis en aucun cas d'observer la généralisation de telles réactions inflammatoires.

Macroscopiquement, les rates des cobayes n° 1, 2, 4 se présentaient avec l'aspect très spécial des nécroses multiples de la rate décrites par Feitis, sous le nom de « Fleckenmilz » ou rate tachetée, et plus récemment étudiées par Nicod dans certaines néphrites chroniques (in *Annales d'Anatomie pathologique*, n° 9, déc. 1930). Il ne s'agissait là d'ailleurs que d'un aspect macroscopique non confirmé par l'histologie.

En effet, les microabcès spléniques constatés, dont nos projections permettent d'apprécier les caractères morphologiques, s'accompagnent d'une transformation de la rate du type infectieux, à évolution lente, avec perte générale de l'ordination folliculaire, augmentation du pigment et enfin présence, chez le cobaye n° 1 seulement, de quelques rares éléments réticulaires réactionnels pluri-nucléés pouvant, par certains côtés, être rapprochés des cellules de Sternberg.

Le fait qui résulte en définitive de nos constatations, c'est que: après inoculation de 5 cobayes par l'émulsion de ganglions lymphogranulomateux, nous avons observé respectivement 3, 4 et 9 mois après cette inoculation, des lésions inflammatoires de la rate avec micro-abcès, alors que les autres organes paraissaient indemnes.

D'autre part, il nous semble bien que, dans un de nos cas (cas Krik...), ces lésions aient été accélérées et accentuées légèrement dans leur intensité par l'injection secondaire d'ultra-virus tuberculeux. Effectivement, on constate les décès respectifs, le 10 juillet 1931 et le 10 août 1931, de deux cobayes inoculés chacun le 15 novembre 1930, avec une émulsion de ganglions lymphogranulomateux, le premier ayant seul reçu, le 10 mars 1931, de l'ultra-virus.

Nous ne désirons pas demander pour le moment à ces constatations plus qu'elles ne peuvent donner, et la remarque faite par MM. le professeur Bezançon, Weismann-Netter et Delarue, reste entière, à savoir que la reproduction anatomique expérimentale de la lymphogranulomatose typique est exceptionnelle et pour notre part, nous sommes heureux d'avoir pu vérifier les documents à l'aspect si suggestif de maladie de Sternberg expérimentale, indubitable, rapportés par M. Faure-Beaulieu et M<sup>me</sup> Brun.

Il n'en reste pas moins que l'infection splénique tardive obtenue dans nos cas affecte un caractère assez particulier pour que, dans l'attente de la publication de nos nouvelles recherches en cours, nous ayons cru devoir en signaler simplement les résultats.

**DISCUSSION.** — *M. Collin.* — Je voudrais demander à mon ami le professeur Cornil comment il se représente le mécanisme de la sclérose précoce qu'il vient de décrire dans la rate: apposition à la trame ou métaplasie d'éléments dégénérés?

*M. L. Cornil.* — Il s'agit bien d'apposition de collagène sur la trame.

*M. Weismann-Netter.* — La belle communication de M. Cornil est intéressante par bien des points. Je n'en veux retenir pour le moment que la partie expérimentale.

M. Cornil a provoqué chez le cobaye inoculé au moyen de produits

lymphogranulomateux des micro-abcès. Dans la paroi de ces abcès, il a observé tous les éléments d'un tissu de granulation et des cellules très comparables aux cellules de Sternberg. Ce résultat se rapproche donc nettement de ceux que nous avons obtenus et que nous avons rapportés avec MM. Bezançon, Oumansky et Delarue. Nous sommes heureux aussi que l'interprétation de M. Cornil, en ce qui concerne les rapports de la lymphogranulomatose et de la tuberculose, concorde exactement avec la nôtre.

*M. Favre.* — Ces faits rapportés par M. Cornil sont parmi les plus importants de ceux qui ont été apportés à cette Réunion. Ils prêteraient à la plus fructueuse discussion. J'en retiendrai seulement la notion du développement précoce des formations collagènes dans les foyers de granulomatose maligne : j'ai insisté sur ce point dans mon rapport ; M. Cornil nous en apporte les preuves les plus démonstratives. Sa définition du granulome, où il voit une maladie du tissu mésenchymateux, est également la mienne. Je ne fais que signaler quelques-uns des points ; il y en a beaucoup d'autres qui méritent dans cette communication de retenir l'attention.

#### A PROPOS

#### DES LÉSIONS DE DÉBUT DE LA LYMPHOGRANULOMATOSE

par

**Paul Foulon** (de Paris).

Si l'histologie pathologique de la maladie de Paltauf-Sternberg est bien connue dans ses formes habituelles et à sa période « d'état », il n'en est pas de même dans ses stades apparemment précoces.

En effet, si l'on se reporte aux travaux des auteurs qui ont envisagé cette question, l'on constate, sinon une divergence entre leurs opinions, tout au moins une certaine diversité dans leurs descriptions.

Une forme histologique est admise d'une manière générale : elle est caractérisée par une hyperplasie des éléments réticulo-endothéliaux du ganglion, accompagnée d'une réaction cellulaire polymorphe dans laquelle éosinophiles et plasmocytes voisinent avec les lymphocytes. MM. Favre et Croizat viennent d'en étudier magistralement l'histogénèse. Elle est certainement la plus fréquente. Mais, à côté d'elle, K. Ziegler décrit un type d'hyperplasie lymphoïde, dont Ch. Aubertin et R. Lévy ont également observé un cas.

Un certain nombre de faits, que nous avons pu observer au Centre anticancéreux de la Banlieue parisienne, dans le service de M. le professeur Roussy, nous ont incités à rechercher la valeur qu'il faut attribuer à ces lésions initiales.

Leur connaissance n'est pas seulement d'un grand intérêt pour le pathologiste, mais également pour le clinicien ; en effet, l'habituel début de la lymphogranulomatose au niveau d'une aire ganglionnaire périphé-

rique fait de la biopsie un moyen d'investigation essentiel dont l'interprétation, dans certains cas, est malheureusement délicate (1).

Nous retiendrons, pour cette étude, trois de nos observations dans lesquelles le diagnostic de lymphogranulomatose ne peut être discuté en raison des documents histologiques, mais offre, à ne considérer que certains types lésionnels de début, une difficulté indubitable à établir.

OBSERVATION I. — Homme de trente-cinq ans. Lymphogranulomatose médiastino-pulmonaire : lésions histologiques typiques. Dans le mésentère, de nombreux ganglions, assez petits, de coloration gris rosé, distincts macroscopiquement des masses volumineuses qui emplissaient la région lombo-aortique. Qu'ils ne fussent pas normaux, la chose semblait évidente. Mais ils ne présentaient pas l'aspect des adénopathies habituelles de la lymphogranulomatose.

L'histologie montra, à un grossissement assez faible que la structure ganglionnaire était bien conservée ; la capsule périphérique, la zone corticale avec ses follicules, la zone médullaire et ses nombreux sinus se reconnaissaient aisément. Certaines plages même ne révélaient aucune altération appréciable : elles eussent pu servir de modèle à la description d'un ganglion normal. D'autres, au contraire, laissaient voir quelques modifications, légères à la vérité, mais qui sont justement celles sur lesquelles nous allons insister.

L'endothélium de certains sinus est en prolifération active, au point d'en remplir presque totalement la lumière. Ses éléments ont un corps protoplasmique important, de forme souvent étoilée, dont les prolongements s'anastomosent avec ceux des cellules voisines. Le noyau est assez petit, clair et toujours régulier. C'est là un aspect banal, « épithélioïde », que l'on rencontre dans de nombreuses inflammations ganglionnaires subaiguës, tuberculeuses ou non.

Au voisinage de ces sinus et particulièrement vers la corticalité, la pulpe ganglionnaire est elle-même altérée. Si l'on y devine encore la place occupée par certains follicules, la plupart de ceux-ci se sont confondus avec le tissu lymphoïde avoisinant et il en résulte une grande uniformité d'aspect. Les lymphocytes sont les éléments cellulaires les plus nombreux. Mais à côté d'eux, on remarque de rares plasmocytes, quelques polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles et surtout des cellules plus volumineuses, semblables à celles qui encombrement les sinus et qui appartiennent manifestement à l'armature réticulaire de l'organe. Les capillaires sanguins sont très apparents : leur endothélium est turgescent et leur lumière remplie d'hématies.

Sans doute, la présence de quelques éosinophiles et la légère hyperplasie des éléments réticulo-endothéliaux peuvent-elles mettre déjà sur la voie du diagnostic ; mais, à vrai dire, s'il fallait se baser sur ces modifications, telles qu'elles sont ébauchées dans le cas présent, et leur accorder une valeur déterminante, l'on serait exposé à parler à chaque instant de lymphogranulomatose : elles sont banales dans n'importe quelle réaction inflammatoire subaiguë du ganglion. Elles ne tirent ici leur valeur que de leur proximité d'autres lésions ganglionnaires absolument caractéristiques.

OBSERVATION II. — Il s'agit d'un malade de vingt-six ans (cas Bab...) qui présentait des adénopathies cervicales multiples. La biopsie de l'une d'elles intéresse un ganglion petit et très mobile du creux sus-claviculaire gauche ; ce ganglion, à un faible grossissement, révèle une homogénéisation de sa structure histologique ; ni follicules, ni sinus ne sont plus reconnaissables. Il

(1) Le prélèvement d'un ganglion ne doit d'ailleurs pas se faire au hasard. Un ganglion petit, bien mobile et peu dur, risque, ainsi que Huguenin l'a déjà montré (*Bulletin de l'Ass. franç. pour l'étude du Cancer*), de ne présenter qu'une de ces images de diagnostic difficile. Il est donc préférable de biopsier une adénopathie plus volumineuse, donc plus ancienne, quelles que soient les légères complications opératoires qui peuvent en résulter.



semble, à une vue superficielle, que l'on n'ait affaire qu'à une hyperplasie lymphoïde diffuse : les lymphocytes sont bien régulièrement tassés les uns à côté des autres, comme dans un ganglion leucémique. Cependant, en examinant attentivement les diverses plages de la préparation, l'on en trouve qui présentent un certain polymorphisme ; quelques polynucléaires neutrophiles, quelques plasmocytes se mélangent aux lymphocytes et, surtout, l'on aperçoit de grandes cellules à protoplasma abondant, à noyau clair et poussiéreux. Ces grandes cellules sont, à la vérité, peu nombreuses ; en certains endroits, on peut toutefois en rencontrer trois ou quatre dans le même champ microscopique. La plupart d'entre elles ont la structure régulière d'une cellule réticulaire, comparable à celle de notre observation I. Mais il en existe d'autres dont le noyau est bourgeonnant ou multilobé ; parfois même on découvre une mitose. Ce sont là des caractères, qui bien qu'ébauchés, sont déjà ceux de la cellule de Sternberg. En somme : hyperplasie lymphoïde prédominante avec hyperplasie très clairesmée des éléments réticulaires.

Le diagnostic de lymphogranulomatose, très vraisemblable en raison des données cliniques et hématologiques, fut confirmé d'une manière absolue par une deuxième biopsie, pratiquée quelques jours plus tard sur une masse ganglionnaire plus volumineuse, qui montra l'aspect classique du granulome à sa période dite « d'état ».

OBSERVATION III. — Cette dernière observation fut publiée « *in extenso* » par l'un de nous dans un travail provenant du service du professeur Nobécourt. Si nous l'utilisons à nouveau ici, c'est parce qu'elle nous semble devoir être rapprochée des deux précédentes :

L'enfant, Mor... (G.), âgé de huit ans, présente des adénopathies cervicales avec splénomégalie et état général médiocre. Ces adénopathies existaient depuis près de deux ans. Celle qui est prélevée concerne un ganglion assez petit, comme une noisette, de consistance moyenne et d'apparition récente.

Histologiquement, dans les mailles d'une trame conjonctive épaissie, existent des cellules volumineuses à protoplasma abondant, finement granuleux, à noyau clair. Ces cellules sont en général assez régulières ; toutefois, quelques-unes ont un noyau bourgeonnant, hyperchromatique et possèdent même en certains cas plusieurs noyaux. A côté d'elles, il n'existe ni plasmocytes, ni polynucléaires éosinophiles ou neutrophiles. Les lymphocytes sont en petit nombre.

Si certains éléments rappellent donc la cellule de Sternberg, ils ne sont accompagnés d'aucune des autres formes cellulaires caractéristiques. Ce n'est que dans la rate et dans les ganglions d'autopsie que l'on retrouve, dans des nodules très scléreux, des images typiques.

L'on peut objecter, dans ce cas, qu'il s'agit d'une forme atypique de la lymphogranulomatose, distincte peut-être du type classique Paltauf-Sternberg ; mais nous ne nous croyons pas autorisés jusqu'ici à faire une distinction fondamentale entre ces formes. Il s'agit ici pour nous d'un processus lymphogranulomateux à type d'hyperplasie réticulaire pure, morphologiquement proche des réticuloses ou réticulo-sarcomes.

\*\*\*

Par la banalité de son aspect histologique, la première de nos observations ne pourrait représenter qu'une réaction contingente, sans rapport direct avec l'agent causal de la maladie ; elle porte cependant, de même que les deux autres, des caractères spécifiques qui, à notre avis, sont suffisants pour la rattacher à la lymphogranulomatose elle-même.

Cependant ces caractères sont très frustes. Leur valeur n'existe qu'en fonction des autres investigations anatomiques. Isolés, ils nous semblent incapables d'étayer un diagnostic précis. Nous en arrivons donc à cette conclusion que les lésions initiales de la lymphogranulomatose

ressemblent trop à une adénite subaiguë banale, à une hyperplasie lymphoïde ou à une hyperplasie réticulaire pour qu'on puisse les distinguer à coup sûr de certaines autres affections ganglionnaires.

Leur connaissance est ainsi d'un intérêt clinique plus négatif que positif.

Mais du point de vue de la pathologie générale, ce polymorphisme nous paraît au contraire digne d'être retenu. Il représente, en quelque sorte, les différents modes réactionnels possibles du tissu lymphoïde.

Pour une cause pathogène vraisemblablement unique, la réaction initiale est tantôt complexe et à type inflammatoire, tantôt plus univoque et à type tumoral; elle intéresse alors, dans ce dernier cas, l'une ou l'autre des deux lignées cellulaires de l'organe : celle, différenciée des éléments lymphocytaires, et celle, plus jeune, des cellules mésenchymateuses de la trame. Dans les débuts d'un processus, le tissu atteint ne peut réagir, quel que soit l'élément causal, qu'avec les éléments dont il dispose, ceux tirés de sa propre structure ou ceux que le système circulatoire met à sa disposition : cela ne donne qu'un nombre de combinaisons restreint. Que, par la suite, ces éléments divers se modifient, ou se combinent pour aboutir à des images, dites « spécifiques », de telle ou telle affection, cela est évident; mais un facteur « temps » intervient, dont l'influence ne saurait se faire sentir qu'à partir d'un certain degré d'évolution.

Il en est de même à une période très tardive de la maladie où tout caractère spécifique est souvent amené à disparaître, ce que l'on voit, par exemple, dans les ganglions fibreux ou dans les scléroses pulmonaires de la lymphogranulomatose.

Ceci n'est d'ailleurs qu'un cas particulier d'un phénomène histologique communément observé dans tout processus inflammatoire; au début, comme à la fin d'une évolution, les altérations ont beaucoup moins un caractère étiologiquement spécifique qu'un caractère spécifiquement tissulaire (1).

Nous pouvons donc résumer nos conclusions de la façon suivante :

1° Les lésions de début de la lymphogranulomatose, ou du moins celles que nous sommes en droit de considérer comme telles, sont essentiellement polymorphes.

2° Elles peuvent revêtir trois types principaux :

- a) Aspect d'adénite subaiguë, le plus fréquent;
- b) Aspect d'hyperplasie lymphoïde;
- c) Aspect d'hyperplasie réticulaire.

3° En raison de ce polymorphisme, le diagnostic de l'affection par biopsie d'un ganglion pathologique récent peut-être difficile, sinon impossible.

4° Du point de vue biologique, elles forment un raccourci de la pathologie du tissu lymphoïde et montrent qu'un processus inflammatoire, dont la cause, jusqu'à démonstration du contraire, est vraisemblablement unique, peut revêtir des aspects extrêmement variés.

*(Travail du Centre anticancéreux de la Banlieue parisienne.  
Directeur : M. G. Roussy.)*

(1) Des conclusions semblables avaient déjà été tirées de diverses recherches poursuivies dans ce laboratoire par Huquenin, Albot et nous-mêmes, à propos du tissu graisseux et du poumon (*Annales d'Anat. pathol.*).

## LES LÉSIONS HÉPATIQUES DE LA LYMPHOGRANULOMATOSE

par

P. Foulon (de Paris).

Les manifestations hépatiques, au cours ou, surtout, à la fin de l'évolution d'une lymphogranulomatose, sont d'une grande fréquence et revêtent des aspects cliniques et anatomiques variables.

Nous n'avons pas la prétention, dans cette note, de les passer tous en revue; c'est ainsi, par exemple, que nous ne ferons que mentionner l'existence d'ictères par rétention, causés par une adénopathie hilare, ou celle d'une amylose qui n'est d'ailleurs pas habituellement localisée au foie seul.

Nous retiendrons seulement quatre observations, recueillies au Centre anticancéreux de la Banlieue Parisienne, qui furent suivies d'autopsie et qui nous paraissent intéressantes à des titres divers.

**OBSERVATION I (Nob...) (résumée).** — Homme de trente-cinq ans. Début de la maladie en mai 1928 par fatigue générale, adénopathies cervicales. Traité irrégulièrement. Entrecoupée de légères rémissions, l'évolution fut dans l'ensemble progressive. Hospitalisé au Centre Anticancéreux le 14 juin 1929. Adénopathies périphériques multiples. Gros foie, température élevée. La radiothérapie ne peut être appliquée d'une façon suivie en raison de l'état grave du malade. Mort le 26 juillet 1929.

**Autopsie.** — Masses ganglionnaires multiples, en particulier dans les régions médiastinales et lombo-aortiques. Nombreux nodules péricardiques, pulmonaires spléniques.

Le foie pèse 2180 grammes. Sa coloration est normale. Mais sa surface est déformée par des formations de deux ordres : d'une part, des nodules, plus ou moins volumineux; d'autre part, des traînées blanchâtres, très ramifiées, surtout nombreuses à la face supérieure de l'organe, serpentant sous la capsule de Glisson et qu'on peut déjà interpréter comme étant une lymphangite spécifique. A la coupe, des nodules se voient en grand nombre, blanc jaunâtre, sillonnés parfois de travées blanchâtres de sclérose. Les uns sont arrondis, bien réguliers, les autres au contraire émettent des prolongements qui suivent la direction des espaces portes. Cette infiltration portale existe parfois même seule, indépendante de toute formation nodulaire. En plusieurs endroits, les nodules sont entourés d'une zone brunâtre, d'aspect infarctoïde.

Le parenchyme hépatique non envahi a un aspect normal, bien que légèrement muscade en certains points.

**Histologie.** — 1° *Lymphangite glissonienne.* — Une coupe perpendiculaire à la direction des tractus blanchâtres de la face supérieure montre la capsule de Glisson comme clivée en deux bandelettes fibreuses, enserrant un nodule granulomateux, généralement riche en cellules de Sternberg. Aucune formation vasculaire n'est visible. Cependant, en raison de la topographie de ces lésions, on ne peut douter qu'il s'agisse d'une lymphangite thrombosante capsulaire.

2° *Lésions hépatiques spécifiques.* — Elles revêtent des aspects variables.

a) *Nodules granulomateux,* dans lesquels les éléments cellulaires, la sclérose, les zones nécrotiques se combinent différemment suivant les points. Ils sont toujours en rapport avec un espace porte, dont on reconnaît encore, tout au moins lorsque la lésion n'est pas trop volumineuse, un des éléments caractéristiques, un canalicule biliaire le plus souvent. Il s'agit d'ailleurs bien de

formations nodulaires, ainsi qu'on peut s'en convaincre sur des coupes en série.

b) *Infiltrations granulomateuses de l'espace porte.* — Très comparables aux nodules précédents; une simple différence d'extension et de forme les en distingue.

c) *Lymphangite portale spécifique.* — Dans de nombreux espaces présentant une infiltration spécifique diffuse ou simplement scléreuse, on voit des cavités plus ou moins vastes constituées seulement par une paroi fibreuse, sans fibres élastiques, revêtues d'un endothélium. Ces cavités sont voisines, mais nettement distinctes des rameaux veineux ou artériels. On peut les considérer comme des fentes lymphatiques ectasiées. Leur lumière est en partie comblée par des éléments cellulaires polymorphes : leucocytes de types variés et grandes cellules à noyau végétant et hyperchromatique du type cellule de Sternberg. Ce sont des images que l'on peut qualifier d'« emboliques » en n'attribuant à ce mot qu'un sens purement descriptif (1). En quelques rares points, il semble que la cavité soit constituée par une veine porte.

**OBSERVATION II (Dom...).** — Jeune homme de dix-huit ans. Début de l'affection en septembre 1928 par des troubles pulmonaires considérés alors comme de nature tuberculeuse, jusqu'au jour où l'apparition d'adénopathies périphériques vient rectifier le diagnostic. Traité au Centre Anticancéreux à partir de mars 1929, de longues rémissions avec tableau clinique de guérison sont obtenues. En septembre, la rate augmente de volume; l'état général se maintient jusqu'en avril 1930, époque à laquelle il décline rapidement. La température est aux environs de 39°. Un épanchement pleural droit apparaît, le foie augmente progressivement de volume, et la mort survient le 14 mai 1930.

*Autopsie.* — Masses ganglionnaires importantes des régions médiastinale et lombo-aortique. Nodules blanchâtres dans le poumon gauche. Dans le poumon droit, infiltration diffuse très sclérosée du lobe moyen. La rate pèse 1550 grammes et présente un aspect porphyre caractéristique.

Le foie pèse 2905 grammes. Son aspect macroscopique est semblable à celui du foie de l'observation I. Cependant on ne trouve aucune image de lymphangite capsulaire.

*Histologie.* — Les lésions histologiques sont également comparables à celles que nous avons étudiées précédemment. Elles présentent la même spécificité cellulaire, la même topographie portale, avec des aspects tantôt nodulaires, tantôt infiltrants.

Par contre, il n'existe pas — ou du moins, malgré le grand nombre de coupes pratiquées, nous n'en avons pas trouvé, d'images d'aspect « embolique ».

Le parenchyme hépatique est peu altéré; l'absence de lésions congestives est la règle; les travées cellulaires ont un aspect normal; les cellules de Kupffer sont peu visibles.

**OBSERVATION III (Merv...).** — Jeune fille de vingt et un ans. Début de la maladie en octobre 1928 par des adénopathies cervicales. Un état de guérison apparente persiste jusqu'en mai 1931, date à laquelle survient un épanchement pleural abondant. L'état général décline rapidement. La mort survient le 30 août 1931 dans un état cachectique.

*Autopsie.* — Adénopathies multiples, particulièrement volumineuses dans la région cœliaque et au niveau du hile du foie.

La rate pèse 280 grammes. D'un aspect sensiblement normal dans son ensemble, elle révèle cependant, à la coupe, l'existence de plusieurs formations nodulaires jaunâtres.

(1) Dans cette observation, et en particulier dans la graisse sous-épicaudique, nous avons trouvé de nombreux aspects comparables.

Epanchement pleural droit (2 litres environ). La plèvre pariétale est déformée par une série de granulations régulièrement disposées suivant le trajet des espaces intercostaux.

Au niveau du rein droit : nodule jaunâtre du volume d'une noix, occupant la zone médullaire du pôle supérieur. Le foie pèse 1 kgr. 750. Au niveau du lobe carré, on note une masse du volume d'une grosse noix qui fait corps avec les ganglions hilaires tuméfiés; aucune autre altération d'apparence spécifique. L'organe présente, à la coupe un aspect cardio-graisseux banal.

*Histologie.* — Les lésions spécifiques sont réduites au minimum. On ne les trouve qu'au niveau du lobe gauche. Elles présentent la structure typique de la lymphogranulomatose. Leur topographie indique qu'elles sont extra-hépatiques. C'est la prolifération des masses ganglionnaires voisines qui, de proche en proche, a envahi une portion de parenchyme glandulaire. Une cloison fibreuse les sépare généralement du tissu avoisinant. Nulle part n'existent d'infiltrations portales ni formations nodulaires.

OBSERVATION IV (Ram...), — Homme de cinquante-six ans. En novembre 1929, il présente un abcès amygdalien d'allure banale; trois semaines plus tard, apparaissent des adénopathies cervicales, qui sont, en raison de leur chronicité d'évolution, considérées d'abord comme tuberculeuses. Divers traitements sont appliqués : rayons ultra-violets, sérum de Jousset et enfin roentgenthérapie qui produit une diminution notable du volume des ganglions. Cependant l'état général, assez atteint dès le début de la maladie, ne s'améliore pas, et en décembre 1930 survient brusquement une aphonie presque complète.

Le malade consulte alors au Centre Anticancéreux, où il est hospitalisé le 24 décembre. Son état général est médiocre, et l'on est surtout frappé par son teint qui rappelle un peu celui d'un cholémique familial, avec cependant une nuance brunâtre plus accentuée.

L'examen clinique révèle seulement des adénopathies cervicales de volume moyen. La rate n'est pas percutable et le foie est de taille sensiblement normale; il mesure 12 centimètres sur la ligne mamelonnaire.

Les troubles larvés consistent en une bïtonalité de la voix, causée par une paralysie récurrentielle droite, en rapport elle-même avec des adénopathies médiastinales assez importantes.

Malgré une oscillation de la courbe thermique qui atteint 39°6 le 10 janvier 1930, la roentgenthérapie est bien supportée, et le 2 février, le malade quitte l'hôpital, complètement apyrétique, avec un état général très amélioré.

Il revient le 4 mars dans un état alarmant : la température est à 40°, l'asthénie est profonde; ce ne serait que depuis une dizaine de jours que ces symptômes seraient apparus. Il vont dès lors progresser avec une rapidité étonnante. En quelques jours, alors que la température reste en plateau aux environs de 40°, l'on va assister à une augmentation de volume progressive et considérable du foie, qui, le 9 mars, mesure 19 cm. 1/2 sur la ligne mamelonnaire; la consistance de l'organe est augmentée, sa surface irrégulière et de jour en jour plus bosselée. Un ictère apparaît, accompagné de sels et pigments biliaires dans l'urine. Aucun autre symptôme physique : pas de nouvelles adénopathies, la rate n'est pas percutable. La mort survient le 12 mars en hyperthermie (40°4), dans un état ataxo-adynamique.

*Autopsie.* — Adénopathies médiastinales et lombo-aortiques discrètes. La rate pèse 235 grammes, elle est parsemée d'une multitude de nodules dont les plus gros ont le volume d'un pois. Le foie pèse 2865 grammes et est criblé de nombreux nodules de volume très variable, depuis un grain de millet à un petit œuf de poule. La paroi de la vésicule biliaire est infiltrée de nombreuses formations nodulaires qui siègent dans la musculuse et la sous-séreuse, mais respectent la muqueuse.

Nombreux nodules sur le péritoine pariétal de la région hépatique.

*Histologie.* — Les lésions hépatiques sont extrêmement accentuées.

1° *Formations nodulaires.* — De volume variable, mais généralement assez petites, miliaires ou du volume d'un pois. Leur siège est également très variable : si certaines sont en rapport avec un espace porte, la plupart se sont développées n'importe où, en plein lobule hépatique. Elles sont essentiellement constituées par des éléments cellulaires à protoplasma abondant, à noyau clair, anastomosés les uns avec les autres, d'allure « épithélioïde ». Quelques-uns d'entre eux ont un noyau bourgeonnant, hyperchromatique, caractéristique de la cellule de Sternberg. A côté d'eux, se trouvent de rares leucocytes polynucléaires, dont certains présentent des granulations éosinophiles. Enfin, des plages nécrotiques se rencontrent dans les plus volumineux. Par contre, il n'existe pas de processus scléreux appréciable.

2° *Cellules de Sternberg isolées.* — Dans un sinusoiide, entre deux travées hépatiques normales, se voit parfois une cellule volumineuse, à noyau multilobé, très fortement coloré par l'hématéine : cette cellule, dont la morphologie est celle d'une cellule de Sternberg, existe seule, ainsi que des coupes sériées permettent de l'affirmer, mais les cellules de Kuppfer avoisinantes sont généralement hyperplasées.

3° *Aspects intermédiaires.* — En un ou plusieurs sinusoides voisins, plusieurs cellules sont revêtues des caractères de la cellule de Sternberg ; à côté d'elles, certaines cellules de Kuppfer sont volumineuses et ressemblent aux éléments épithélioïdes des formations nodulaires. Quelques leucocytes s'ajoutent parfois, à granulations neutro ou éosinophiles, ce qui ébauche la formation d'un nodule.

\*\*

Avant d'entreprendre une étude plus générale des lésions granulomateuses du foie, il nous semble nécessaire d'accompagner de quelques commentaires notre observation IV.

Du point de vue clinique, elle revêt un aspect très particulier.

Chez ce malade, qui avait cependant débuté dans son affection par les signes habituels (asthénie-adénopathie cervicale), survient un syndrome terminal à symptomatologie exclusivement hépatique ; ce syndrome s'accompagne d'un état général grave, d'une fièvre élevée, et revêt une évolution particulièrement rapide (trois semaines environ).

Le protocole d'autopsie confirme pleinement l'impression clinique : les lésions hépatiques l'emportent de beaucoup par leur diffusion sur les autres lésions ganglionnaires ou viscérales.

Ces données cliniques et anatomiques semblent justifier l'appellation de lymphogranulomatose hépatique aiguë.

Histologiquement, les lésions sont polymorphes, mais il semble possible de les relier les unes aux autres.

Que représentent tout d'abord ces cellules de Sternberg rencontrées isolément en certains sinusoides ? Nous pensons qu'elles ont pris naissance aux dépens des cellules réticulo-endothéliales du parenchyme hépatique ; l'hyperplasie des cellules de Kuppfer avoisinantes nous fournit un argument important en faveur de cette opinion.

D'ailleurs, dans les formations nodulaires, des images de transition se rencontrent en grand nombre. Aucun doute n'est alors permis. Certaines cellules « épithélioïdes », dont l'origine histocytaire locale est évidente, présentent des modifications dans la structure de leur noyau, qui conduisent, par une série de graduations, à l'aspect classique décrit par Sternberg.

Nous pouvons donc résumer la valeur histologique de notre observation IV en disant qu'elle constitue une réticulo-endothéliose hépatique,



à caractères spécifiquement lymphogranulomateux. Une comparaison vient immédiatement à l'esprit : tout se passe comme dans une tuberculose miliaire : dans les deux cas, infection massive de l'organe, réaction intense des éléments histiocytaires locaux, qui évoluent vers des formations spécifiquement différentes.

\*\*

Ce fait étant admis, nous allons le rapprocher maintenant de ceux étudiés dans nos autres observations.

Trois types de lésions granulomateuses hépatiques peuvent être ainsi isolés.

1° *Propagation directe* (obs. III). — Envahissement de proche en proche par la prolifération d'une adénopathie voisine. Ce premier type, en réalité, n'appartient pas en propre à la lymphogranulomatose hépatique. Nous le notons cependant, en raison de la confusion macroscopique qui peut surgir entre lui et le suivant.

2° *Propagation lymphatique* (obs. I et II). — Une lymphangite granulomateuse est le processus fondamental. Cette lymphangite a deux voies principales de pénétration :

- a) une voie superficielle, par les lymphatiques de la capsule de Glisson;
- b) une voie profonde, suivant les ramifications de l'espace porte.

3° *Réticulo-endothéliose diffuse* (obs. IV). — La voie d'accès de l'infection peut être lymphatique ou sanguine. Mais elle est caractérisée par l'éclosion multiple et n'importe où de nodules épithéliaux spécifiques.

Y a-t-il, en réalité, une différence fondamentale entre ces dernières formes ? Nous ne le pensons pas. Il n'y a qu'une différence de rapidité dans l'évolution du processus. Il est même intéressant de voir combien l'on peut superposer le tableau clinique à l'image histo-pathologique.

Dans un cas, évolution aiguë, revêtant les caractères d'une infection grave; atteinte massive du système réticulo-endothélial, dans l'autre, évolution chronique, lentement progressive, lésions histologiques localisées surtout au système lymphatique du foie.

D'ailleurs, un fait de transition réunit ces deux aspects : dans l'observation IV, bien que rares, il existe des lésions portales, semblables à celles des observations I et II. Si l'on essaye de donner une interprétation, on peut les considérer comme le début de l'envahissement hépatique; elle correspondent à une phase qui dut être de courte durée, il s'est produit ensuite une sorte de « débordement » de la « résistance » lymphatique locale et une irruption diffuse dans l'organe dont tous les éléments réticulaires ont réagi.

\*\*

Nous n'avons parlé jusqu'ici que des lésions « spécifiques » du foie.

Cependant, elles n'existent pas seules. Elles sont toujours accompagnées de lésions parenchymateuses. Dans l'observation IV, celles-ci sont particulièrement accentuées. Elles consistent en plages d'atrophie trabéculaire, segmentant le lobule hépatique, réunissant parfois un espace

porte à la veine sus-hépatique voisine : dans ces points, les travées cellulaires sont dissociées, de nombreux noyaux pycnotiques ; la congestion des sinusoides est intense. Mais les cellules de Kuppfer sont peu ou point turgescents. Autour de ces zones atrophiques, on trouve des zones d'hyperplasie.

Ce sont là des lésions d'hépatite qui concourent à expliquer le syndrome clinique terminal d'ictère grave. Elles semblent prouver que la granulomatosose peut agir sur le foie, dans certains cas, comme une toxoinfection quelconque.

Et cette hypothèse se trouve étayée par des constatations analogues faites dans l'observation I. Certaines plages de tissu hépatique, très étendues parfois, sont indemnes de tout processus granulomateux. Il y existe cependant une ébauche de sclérose, dont la topographie rappelle celle d'une cirrhose au début, et s'accompagne de phénomènes dégénératifs cellulaires périportaux.

Sans vouloir attribuer d'une façon absolue à l'infection granulomateuse un rôle primordial dans la genèse de ces processus, il ne nous en a pas moins paru intéressant de les signaler : coïncidence peut-être, mais certainement troublante.

*Travail du Centre Anticancéreux de la Banlieue Parisienne.*

*Directeur : M. G. Roussy.*

DISCUSSION. — *M. Firket.* — J'ai été très impressionné par la démonstration que vient de nous faire M. Foulon concernant surtout les infiltrations hépatiques intralobulaires de tissu lymphogranulomateux. Dans ce type d'infiltration, l'autre étant le type périportal, — on a un peu l'impression d'une métaplasie myéloïde non seulement par la transformation de la cellule de Kuppfer en cellule de Sternberg, — mégacaryocyte éventuel, — mais aussi par l'élaboration, autour d'elle, d'éléments cellulaires qui rappellent, au moins par leur groupement, des éléments myéloïdes. Ils sembleraient donc que le foie soit le matériel le plus favorable pour mettre en évidence ces néoformations hématopoïétiques dont M. Favre nous a parlé dans son rapport et dont nous aimerions avant de l'admettre, voir une démonstration plus approfondie.

### QUELQUES RECHERCHES BIOLOGIQUES DANS LA LYMPHOGRANULOMATOSE

par

René Huguenin et Paul Foulon (de Paris).

L'énigme que représente, pour le biologiste, l'étiologie de la lymphogranulomatosose, l'hypothèse de sa nature infectieuse, ses rapports plus ou moins lointains avec un virus tuberculeux et, par ailleurs, l'importance des lésions du système réticulaire dans cette maladie, ne pouvaient manquer de conduire à rechercher divers tests biologiques, au cours de l'évolution de cette affection : manifestations sérologiques, réactions cutanées, dites d' « allergie », et tout particulièrement les épreuves que l'on pratique dans l'infection tuberculeuse.

Sans exposer, dans cet article qui doit être résumé, le détail des observations que nous avons faites depuis deux années, nous voulons cependant schématiser les résultats de nos recherches. Ceux-ci sont encore, il nous faut le dire dès l'abord, très imparfaits et suggèrent plutôt des hypothèses qu'ils ne permettent des conclusions.

1° Tous les auteurs qui se sont livrés à cette recherche s'accordent à dire que la *cuti-réaction à la tuberculine* est *habituellement négative dans la lymphogranulomatose*. Nos constatations s'accordent, dans l'ensemble, avec cette assertion générale. Mais les faits nous ont paru plus complexes cependant, et il faut apporter à cet axiome des correctifs qui ajoutent un très vif intérêt à cette étude.

2° D'abord, chez certains malades, on observe des phénomènes de *sensibilisation locale*. Si l'on répète l'inoculation de tuberculine dans le voisinage d'une cuti-réaction négative, on obtient parfois (lorsque l'on est pas en présence d'une poussée évolutive aiguë ou terminale de la lymphogranulomatose), une positivité de la deuxième cuti-réaction et une réactivation de la première. Une inoculation témoin, pratiquée à distance, se montre négative, ce qui prouve bien qu'il s'agit là d'un véritable phénomène de sensibilisation locale. Ce fait n'est pas sans intérêt, car il montre qu'il n'y a pas (dans certaines circonstances, nous l'avons dit), une impossibilité absolue à ce que le système « X », qui est responsable, de ces réactions cutanées dites « allergiques », puisse les faire naître au cours de la granulomatose.

3° Un troisième fait, c'est que la *négativité n'est pas constante* au cours de l'évolution de la maladie. Nous avons vu, en effet, chez plusieurs malades qui présentaient d'abord une cuti-réaction négative, celle-ci devenir ultérieurement positive. Cette cuti-réaction positive, et parfois même précoce, intense, durable (moins sans doute que dans les adénopathies tuberculeuses), ne nous est apparue qu'au moment où le malade semblait cliniquement très amélioré, sinon guéri. Mais aussi, nous avons vu la *cuti-réaction redevenir négative* chez le même malade, ce phénomène coïncidant avec une nouvelle poussée évolutive de la maladie. Il est même intéressant de souligner (l'observation en est malheureusement jusqu'ici unique) que la diminution de la cuti-réaction, redevenue presque négative, fut le premier signe d'une poussée évolutive, encore non manifeste cliniquement et hématologiquement.

L'apparition d'une cuti-réaction positive fut donc, chez nos malades, précédemment « négatifs », consécutive à la disparition clinique des lésions, après radiothérapie. On devait pourtant se demander si l'irradiation des téguments n'était pas responsable d'une sorte de « sensibilisation cutanée » qu'il faudrait alors générale, car l'inoculation de tuberculine fut pratiquée en dehors des zones traitées. Mais cette interprétation ne nous paraît pas exacte, car nous n'avons point vu réapparaître la cuti-réaction au cours ou à la suite d'un traitement par rayons X, qui était sans effet clinique apparent. Il semble donc que nous puissions provisoirement admettre que la cuti-réaction devient positive lorsque les lésions sont largement atténuées. Nous nous proposons donc de rechercher si ce n'est pas là comme un test de « guérison relative », et à l'encontre, si la disparition (ou l'atténuation) de la réaction cutanée à la tuberculine n'est pas un témoin d'une récurrence point encore manifeste : c'est ce que nous avons observé jusqu'ici.

4° Un autre fait intéressant réside dans l'étude de l'intradermo-réaction à la tuberculine. On sait quelles discussions passionnées a motivé la comparaison entre cuti et intradermo-réaction. Dans nos quelques recherches, nous avons observé que l'intradermo-réaction se montre parfois aussi complètement négative. Par contre, elle est nettement plus sensible que la cuti-réaction; il existe parfois encore une réponse, au moins légère, alors que la cuti-réaction est complètement négative (ce fait s'observe aussi, par exemple, chez des convalescents de coqueluche ou au cours de certaines adénopathies). Il nous semblerait donc (en nous plaçant bien entendu au strict point de vue des réactions à la tuberculine dans la lymphogranulomatose) que l'intradermo-réaction, plus sensible, est trop sensible, et qu'il vaut mieux user de la cuti-réaction, plus brutale et plus nette dans ses résultats.

Il était ensuite intéressant de rechercher si ces variations des réactions cutanées à la tuberculine, au cours de l'évolution de la lymphogranulomatose, étaient isolées ou coexistaient avec d'autres manifestations du même ordre. Nous avons recherché chez plusieurs malades diverses réactions cutanées pour tenter d'élucider si cette réaction tuberculinique avait ou n'avait point de valeur spécifique.

5° Nous avons en particulier fait de nombreuses intradermo-réactions avec du sérum de cheval. Mais l'on sait que même chez un individu normal (les recherches de Dujardin l'ont nettement montré, et l'un de nous a maintes fois vérifié ce fait), il faut, pour obtenir un résultat positif, pratiquer des inoculations successives. Nous n'avons jamais pu en faire en très grand nombre, mais jusqu'ici, les quelques répétitions que nous avons réalisées ne nous ont jamais donné de résultat positif. Nous avons cherché aussi si, en présence d'une réaction à la tuberculine négative, même après réinoculation, on pouvait obtenir une manifestation positive après injection de sérum de cheval. Les résultats ont toujours été négatifs.

6° Par contre, chez des malades à cuti-réaction tuberculinique négative, nous avons pratiqué des intradermo-réactions à l'histamine. Les résultats en sont curieusement discordants. La réaction à l'histamine s'est montrée positive et absolument normale chez une malade dont les réactions tuberculiniques étaient depuis longtemps négatives, et cela même à la période agonique. Nous étions donc tentés de penser qu'il y avait là deux phénomènes absolument distincts, et que l'hypothétique « substance H » de Lewis, qui interviendrait après inoculation d'histamine pour déterminer la réaction dite positive, représentait un mécanisme différent de celui des réactions tuberculiniques. (Nous avons d'ailleurs, dans plusieurs recherches de contrôle, vérifié ce fait chez divers malades à réactions tuberculiniques faibles ou nulles.)

Pour contrôler ce phénomène, nous avons cherché si dans d'autres maladies, à la période agonique, l'inoculation d'histamine était toujours positive. Or elle s'est montrée parfois négative. On eût donc été tenté de voir dans cette dissociation des réactions tuberculine-histamine, au cours de la lymphogranulomatose, un argument qui plaiderait en faveur de la valeur spécifique des réactions à la tuberculine dans cette maladie. Mais, chez un autre malade, atteint de lymphogranulomatose, la réaction à l'histamine, pratiquée en période aiguë, s'est montrée anormalement faible. Il y aurait donc lieu de rechercher s'il n'y a pas là deux variétés

de réactions cutanées, à dissocier franchement l'une de l'autre et qui pourraient avoir une valeur, toutes les deux, dans la lymphogranulomatose.

7° Restait à voir si ces manifestations cutanées avaient quelque corrélation avec d'autres perturbations biologiques, en particulier d'ordre sérologique. Nous avons pratiqué chez plusieurs malades des réactions sérologiques diverses. Les réactions de la syphilis se montrent constamment négatives. Le taux d'albumine du sérum est variable, mais jamais très élevé et ne paraît pas en rapport bien net avec la fonte des lésions granulomateuses, consécutives à la radiothérapie. Par contre, la réaction à la résorcine de Vernes nous a donné jusqu'ici des résultats curieusement concordants avec les manifestations cutanées. Sans vouloir discuter sur la valeur spécifique de cette réaction par rapport à la tuberculose (ce qui n'est pas le lieu ici), nous avons constaté que le degré de la floculation à la résorcine était toujours très élevé chez les malades en poussée et lorsque la cuti-réaction était négative (par exemple, 89, 110, 120). Par contre, ce degré baisse considérablement lorsque la malade est cliniquement très améliorée et lorsque la cuti-réaction est positive (par exemple 12, 10, 4). Il remonte ensuite avec l'apparition de nouveaux signes cliniques et parallèlement à la diminution ou à la disparition de la cuti-réaction. Ainsi, chez une malade, la réaction à la résorcine donnait 89 avec cuti-réaction négative en pleine poussée; 10 avec la cuti-réaction positive apparemment guérie; 50 avec cuti-réaction sub-positive et intradermo-réaction positive; 100 avec cuti-réaction et intradermo-réaction négatives. Par contre, il n'y a aucun parallélisme précis entre la floculation à la résorcine et le taux d'albumine du sérum.

Il est donc très curieux de constater que les variations des réactions cutanées à la tuberculine vont comme de pair avec certains troubles de floculation du sérum.

8° Une dernière question se posait : de chercher si ces diverses manifestations biologiques étaient parallèles avec les modifications de la formule hématologique, en ce qui concerne en particulier le « dépistage » de la survenue des poussées évolutives, facteur considéré par beaucoup d'auteurs comme très important pour la mise en œuvre de la thérapeutique.

Or, les variations de la formule sanguine se sont montrées en relation moins précise et moins précoce dans leur apparition, dans les cas que nous avons observés, que les manifestations cutanées et sérologiques. Elles ne répondent peut-être pas, il est vrai, aux mêmes perturbations.

Cependant, chez cette malade dont nous citons plus haut les chiffres de floculation à la résorcine, nous avons constaté en période fébrile, avec cuti-réaction négative, 14.600 leucocytes, dont 82 % de granulocytes neutrophiles et 1 % d'éosinophiles. Trois semaines plus tard, alors que la cuti-réaction était devenue positive, il n'y avait plus que 4400 leucocytes, dont 79 % de neutrophiles et 3,5 % d'éosinophiles.

Il est évident que nos recherches, encore trop nombreuses, n'entraînent aucune conclusion précise. Elles n'ont que la valeur de faits, — intéressants à ce qu'il nous semble, — qui suggèrent quelques hypothèses.

Ainsi il semblerait, *a priori*, que la constante négativité de la cuti-réaction, au cours des poussées évolutives de la lymphogranulomatose, devrait

être considérée comme un témoin que cette affection n'est pas de nature tuberculeuse, puisque cette « réaction d'infection » (Bezançon et Philibert) est précisément négative quand l'infection évolue.

Cette assertion, cependant, n'est pas absolue et le problème biologique ne paraît pas aussi simple. Contrairement à l'opinion de Vigneron (qui pense que la négativité de la cuti-réaction à la tuberculine, dans la tuberculose évolutive, est contemporaine de la cachexie), nous avons vu des tuberculoses non cachectiques, et en particulier des tuberculoses ganglionnaires, s'accompagner de cuti-réactions négatives qui peuvent, ultérieurement, redevenir positives quand la lésion rétrocede.

On ne peut donc, pour cette raison, conclure comme Nobécourt et ses collaborateurs, que cette négativité de la cuti-réaction, au cours de la granulomatoïse, prouve qu'il ne s'agit pas là d'une affection tuberculeuse, mais simplement d'une *maladie anergisante*. D'autres facteurs interviennent sans doute, que la nature étiologique même de l'affection, dans la genèse de la cuti-réaction : la localisation « réticulaire », n'est peut-être pas sans intérêt.

On pourrait suggérer aussi, que si la lymphogranulomatoïse est due à un virus tuberculeux particulier (forme filtrable par exemple) et constitue une réaction inflammatoire d'un type spécial, il est normal qu'elle ne s'accompagne pas d'une réaction positive après inoculation d'un extrait de corps bacillaire. Il n'en reste pas moins que cette hypothèse est insuffisante, car on devrait voir alors la cuti-réaction positive chez les malades qui présentent en même temps des lésions de type « tuberculeux » dans les ganglions : ce que nous n'avons pas observé. On expliquerait mal encore les variations de la cuti-réaction. On serait évidemment, à considérer ce point de vue, plutôt tenté de penser que la lymphogranulomatoïse se comporte comme une affection anergisante au cours de ses poussées évolutives.

Mais cette absence de réaction cutanée est-elle spécifique pour la tuberculine ? Les arguments que nous avons apportés montrent que cette question reste encore obscure et conduit devant des problèmes biologiques très complexes, qu'il serait très intéressant d'étudier, sur le mécanisme de ces réactions.

Pratiquement, même, on ne peut tirer de la cuti-réaction une conclusion absolue (ce que nous avons cru un instant) pour le diagnostic des adénopathies tuberculeuses ou granulomateuses. Sans doute, dans la règle, la cuti-réaction est fortement positive dans celles-là, négative dans celles-ci. Mais l'inverse aussi peut s'observer.

**DISCUSSION.** — *M. Weismann-Netter.* — Je tiens à exprimer toute ma satisfaction de voir mes recherches exposées ici même, si bien corroborées par celles de MM. Huguenin et Foulon. Leurs résultats et les nôtres, obtenus tout à fait indépendamment les uns des autres, acquièrent, du fait de leur complet parallélisme, une valeur considérable.

Après avoir entendu M. Huguenin, c'est moins timidement que nous pouvons parler d'un « syndrome biologique de la lymphogranulomatoïse ».

Par de pareilles recherches, en effet, notre connaissance de cette affection si mystérieuse encore quitte le domaine purement anatomo-clinique, seul considéré jusqu'à ce jour, et pénètre dans sa phase biologique.



Je rappelle, que chez tous les malades que j'ai jusqu'à présent étudiés, la cuti-réaction à la tuberculine brute était négative. L'indication d'un retour de positivité, correspondant à une amélioration clinique, tel que l'a observé M. Huguenin, est des plus intéressantes. Je dois dire que, bien qu'ayant répété mes recherches chez des sujets en cours de traitement par les rayons X, par les sels d'or, par les sels d'antimoine (ces deux dernières thérapeutiques ne m'ayant d'ailleurs donné jusqu'à présent aucun résultat net), je n'ai point observé pour ma part ce retour de positivité, non plus que le retour à des chiffres normaux de la réaction de Vernes.

Je suis particulièrement heureux de voir que les conclusions de M. Huguenin, en ce qui concerne l'interprétation de ce syndrome biologique, concordent exactement avec les miennes. Dans l'état actuel de nos connaissances, on conçoit mal qu'une affection d'origine tuberculeuse donne lieu, avec cette constance, à pareil syndrome. Mais celui-ci soulève des hypothèses à propos des réactions d'immunité, hypothèses que j'ai soulevées dans ma communication et que M. Huguenin envisage, lui aussi, comme étant de nature à nous faire mieux connaître les raisons de l'assez fréquente superposition de la tuberculose à la lymphogranulomatose maligne.

SÉANCE DU MARDI 13 OCTOBRE 1931 (*Matin*)

## ALLOCUTION

de

M. le professeur DUESBERG, président de la séance.

Monsieur le Président, mes chers Collègues,

Je considère comme un très grand honneur d'avoir été appelé à présider cette séance de la Réunion plénière de votre Société. Je ne doute pas, à la vérité, que cet honneur ne s'adresse beaucoup moins à ma personne qu'à mon pays et à l'Ecole que je représente. C'est émettre un lieu commun que de parler des liens d'amitié qui unissent les Belges et les Français : vous connaissez la sympathie que nous éprouvons les uns pour les autres, sympathie dont vous venez de donner une nouvelle preuve par l'aimable invitation que vous avez bien voulu m'adresser. Mais, comme je viens de vous le dire, en me demandant de présider cette séance, vous avez aussi voulu, j'en suis convaincu, rendre hommage à notre vieille Ecole liégeoise de Morphologie. Dois-je rappeler que Théodore Schwann, qui découvrit l'identité de structure des plantes et des animaux et, par cette découverte, révolutionna toute la biologie, a enseigné à Liège pendant une quarantaine d'années ? que l'illustre embryologiste Edouard Van Beneden, dont les découvertes fondamentales dans le domaine de la division karyokinétique et de la fécondation inspirent encore aujourd'hui les travaux des cytologistes et des généticiens, a parcouru à Liège tout le cycle de sa carrière scientifique ? Dois-je citer d'autres noms encore, qui évoqueront le souvenir plus familier d'hommes que beaucoup d'entre vous ont bien connus : ceux de mon vieux maître Auguste Swaen, de Charles Julin, d'Albert Brachet, qui, avant d'être nommé à Bruxelles, s'initia à la recherche scientifique dans le laboratoire de notre Institut d'Anatomie ? Très indigne successeur de ces maîtres disparus, je ne puis m'empêcher de considérer votre invitation comme un hommage que vous vouliez leur rendre.

Votre invitation ne m'apparaît pas seulement comme un très grand honneur, mais elle me comble aussi de joie, par l'occasion qu'elle me donne d'assister à vos travaux. Habitué des réunions de l'Association des Anatomistes, je suis heureux de me trouver aujourd'hui dans un milieu bien différent et que, malheureusement, beaucoup d'anatomistes — j'en fais moi-même mon *meâ-culpâ* — négligent de fréquenter. C'est que notre Association a considérablement évolué et s'est progressivement détournée de l'étude de la morphologie et plus spécialement de la morphologie humaine — les communications relatives à l'anatomie proprement dite y deviennent de plus en plus rares — pour devenir expéri-

mentale et physiologique, à tel point qu'elle finirait par se confondre avec une réunion de physiologistes, si ceux-ci à leur tour ne s'étaient échappés vers d'autres domaines de la science. Votre Société anatomique, vénérable par l'âge et par les hommes illustres qui ont présidé à ses destinées, poursuit encore le but que lui assignait Dupuytren : « mettre en commun et faire servir à l'instruction générale les découvertes journalières de chacun de ceux qui sont admis dans les amphithéâtres de la Faculté ». Elle continue de s'intéresser à l'homme, à sa physiologie, à sa pathologie... et elle a raison. Car pour nous, êtres humains, quel que soit le dédain que nous professons en théorie pour les applications, celles qui touchent à notre personne, qui doivent un jour contribuer à la soulager ou à la sauver, ne manqueront pas de nous apparaître toujours comme particulièrement importantes.

Monsieur le Président, je vous prie d'agréer mes bien sincères remerciements, et pour l'honneur dont je suis l'objet, et pour la bonne fortune qui m'échoit aujourd'hui. Je déclare la séance ouverte.

**Deuxième question.****HISTOPHYSIOLOGIE DES PAROIS VASCULAIRES**

---

RAPPORT

**HISTOPHYSIOLOGIE DES PAROIS VASCULAIRES  
ARTÉRIELLES ET VEINEUSES DE L'HOMME**

par

**G. DUBREUIL et A. LACOSTE** (de Bordeaux).

---

Les vaisseaux sanguins ont été très étudiés au point de vue de leur structure et de leur classification; d'autre part, le rôle des actions mécaniques dans le déterminisme de la constitution des parois vasculaires a fait l'objet de recherches très poussées. Mais, dans l'abondante bibliographie consultée, nous n'avons pas rencontré, en dehors des données forcément sommaires et incomplètes des traités classiques, de travail concernant les propriétés particulières à chaque type de paroi.

A la suite des recherches histologiques qui ont fait l'objet des thèses de Payard (veines), Escudier-Donnadieu (artères), et Margat (développement des parois artérielles), où se trouvent des considérations sur l'histophysiologie des vaisseaux, il est possible de donner une vue d'ensemble sur ce sujet.

Ce rapport laisse donc de côté la physiologie générale et spéciale des vaisseaux, l'étude des facteurs qui règlent la dynamique des parois vasculaires, le rôle propre de l'endothélium vasculaire, ainsi que la question de savoir dans quelle mesure et comment les conditions circulatoires interviennent dans le déterminisme des structures observées.

Le but visé ici est le suivant : connaissant les propriétés mécaniques des éléments tissulaires constituant les parois artérielles et veineuses, la répartition, l'orientation et l'abondance variable de ces éléments dans les divers segments de l'arbre circulatoire, déduire la valeur mécanique à l'état statique et à l'état dynamique de chaque groupe de vaisseaux semblables, et en tirer les déductions de droit à l'égard du cours du sang à leur niveau.

Il y a donc lieu d'étudier :

- 1° La constitution sommaire des artères et des veines, les principaux types histologiques réalisés et leur répartition.
- 2° Les propriétés mécaniques des divers constituants histologiques envisagés isolément.
- 3° Les propriétés et la valeur des divers types de parois vasculaires réalisés par l'agencement de ces constituants en proportions et en orientations variables.
- 4° La corrélation entre les structures réalisées et les conditions générales et spéciales du cours du sang suivant les segments vasculaires envisagés.

Bien que la valeur mécanique de la paroi vasculaire soit surtout fonction de sa tunique moyenne, le rôle de certaines formations appartenant à l'endartère et à l'adventice n'est pas négligeable, d'où la nécessité de résumer d'abord la structure des types artériels et veineux les plus importants.

## I. — STRUCTURE SOMMAIRE DES ARTÈRES ET DES VEINES

### PRINCIPAUX TYPES RÉALISÉS, LEUR RÉPARTITION.

La constitution histologique des vaisseaux sera envisagée seulement en ce qui concerne la répartition, l'importance et l'orientation des formations collagènes, fibreuses (1), élastiques et musculaires qui entrent dans l'architecture de la paroi ; on négligera, par contre, tout ce qui a trait à l'endothélium, aux fines structures de l'endartère ou de l'endoveine, aux vasa vasorum et aux dispositifs nerveux.

Toute paroi vasculaire présente à considérer, du point de vue histotopographique, trois zones ou couches concentriques : une interne ou intima, une moyenne ou media, une externe, externa ou adventice, dont la constitution est très différente dans les artères et dans les veines et même dans les divers types de ces deux espèces de vaisseaux.

### A. — ARTÈRES

Les trois couches des artères présentent des variétés de structure qui font distinguer deux types fondamentaux, classiques : le type élastique et le type musculaire ; les vaisseaux de ces deux types sont reliés entre eux

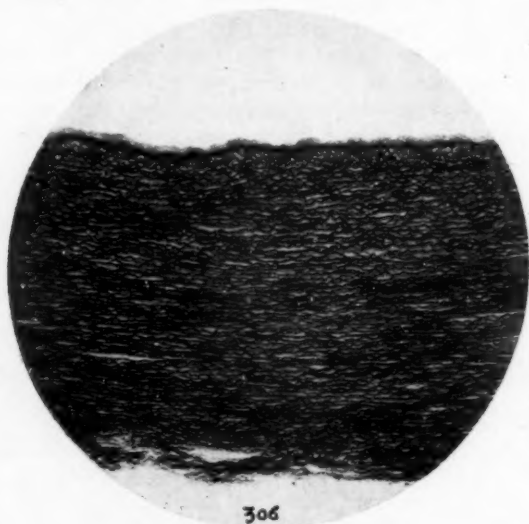
(1) Il faut distinguer les formations collagènes, ou tissu conjonctif, du tissu fibreux. Les premières sont caractérisées par des fibres conjonctives fines et délicates ; le second est formé de faisceaux volumineux et serrés ; quant aux dispositifs élastiques, ils méritent, en raison de leur importance, de leurs dispositions particulières spéciales, une description à part.

par des segments auxquels on donne le nom d'artères de transition (Argaud).

**1. — Artères du type élastique.**

Grosses artères : aorte, tronc brachio-céphalique. — Moyennes : sous-clavière (segment pré-scalénique) carotide primitive. — Petites : mammaire interne.

La caractéristique majeure est la présence de formations élastiques très importantes et la rareté des éléments musculaires dans la media.



**FIG. 1. — Artère du type élastique : aorte thoracique. Homme adulte.**

Coloration : rouge d'acridine ferrique. Gr. : 37 diam.

La coloration élective a mis en évidence les seules lames élastiques de la paroi qui comprend, dans cette figure, l'intima et la media.

**Intima.** — L'endartère conjonctive renferme de fins réseaux élastiques longitudinaux et quelques fibres musculaires lisses, de même orientation. La limitante élastique interne simple ou double est formée, dans les grosses artères, de larges et puissantes fibres longitudinales juxtaposées, et d'une lame fenêtrée dans les moyennes et petites artères élastiques.

**Media.** — Elle est constituée par du tissu conjonctif non fibreux, renfermant quelques fibres musculaires lisses rameuses, et une très forte arma-



ture élastique. Celle-ci est formée par un système de lames élastiques concentriques fenêtrées et anastomosées, interceptant entre elles des logettes aplaties. Ces lames sont moins nettes dans la zone interne de la média que dans ses zones moyenne et externe; dans cette dernière, elles sont en outre plus étroitement serrées les unes contre les autres.

Les logettes interlamellaires contiennent un tissu conjonctif peu abondant comprenant de rares cellules, des fibres collagènes délicates, de très nombreuses et très fines fibres élastiques tendues d'une lame à l'autre, et

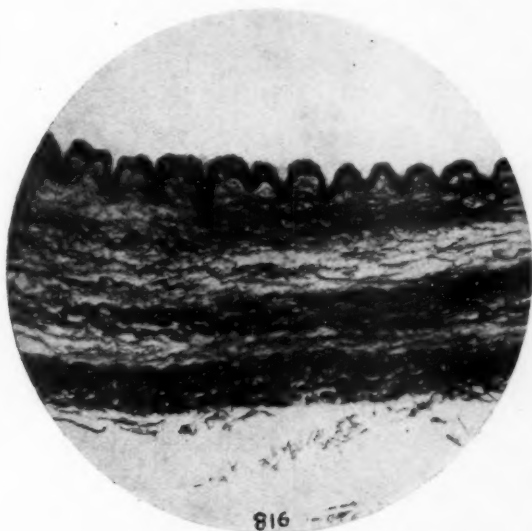


FIG. 2. — Artère du type de transition : carotide interne, proche de l'origine.  
Homme adulte.

Coloration : safranine ferrique. Gr. : 130 diam.

La limitante interne est très nette, la média fortement chargée de fibres élastiques mélangées aux fibres musculaires, l'adventice fortement élastique.

une ou deux fibres musculaires par logette. Il n'existe pas de limitante élastique externe nettement individualisée.

*Adventice.* — Elle est relativement mince, presque purement fibreuse, renfermant toutefois quelques fibres musculaires lisses fusiformes, longitudinales, isolées, ou groupées en petits faisceaux dispersés. La puissante armature élastique de la média a donc pour corollaire l'absence ou la

faiblesse relative des limitantes élastiques et la pauvreté des réseaux élastiques de l'adventice.

## 2. — Artères du type de transition.

Iliaque primitive. — Sous-clavière extra-scalénique, portion proximale de l'axillaire. — Carotide externe à son origine.

Ces vaisseaux se distinguent des précédents : 1° par la prédominance des éléments musculaires sur les éléments élastiques dans la media; 2° par

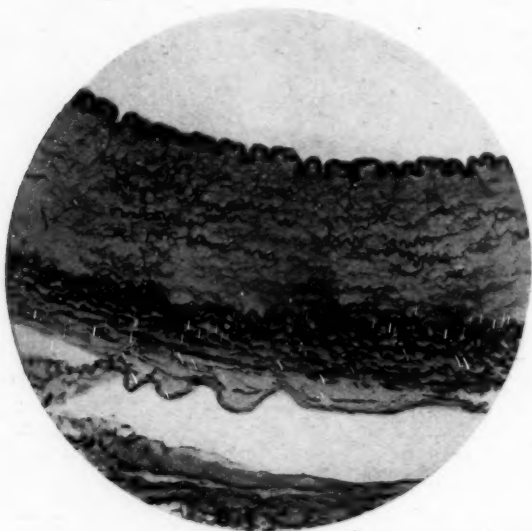


FIG. 3. — Artère du type musculaire : cubitale dans son tiers supérieur.  
Homme adulte.

Coloration : safranine ferrique. Gr. : 130 diam.

Diminution très notable des formations élastiques de la media. Adventice fortement élastique, séparée de la media par une limitante externe déjà nette.

le rejet des formations élastiques, d'abord dans la zone externe de la tunique moyenne, puis par leur localisation définitive, au sein de l'adventice, où elles se mélangent avec les éléments fibreux.

Le passage du vaisseau élastique au vaisseau musculaire se fait ou bien suivant un mode lent, réalisé dans le cas de diminution progressive du calibre, et donnant des artères du type de transition (carotide externe, sous-clavière, etc...), ou bien suivant un mode brusque, aboutissant immé-

diatement à des artères du type musculaire comme on l'observe dans le cas d'un vaisseau de faible calibre, enté sur un gros tronc (tronc cœliaque, par exemple)

### 3. — Artères du type musculaire.

La structure de ces artères varie un peu selon qu'il s'agit : 1° de vaisseaux branchés sur des troncs élastiques ou de transition ; 2° de vaisseaux de moyen calibre ; 3° de petites artères préterminales.

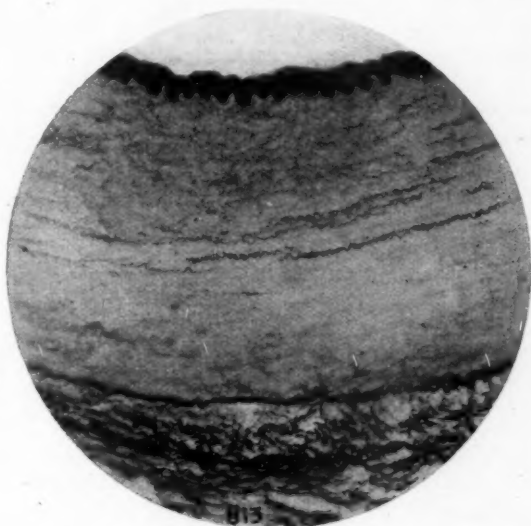


FIG. 4. — Artère du type musculaire : cubitale dans son tiers inférieur.  
Homme adulte.

Coloration : safranine ferrique. Gr. : 130 diam.

Limitante interne forte. Pauvreté de la media en fibres élastiques ; par contre, elle est plus épaisse qu'au tiers supérieur du même vaisseau. Limitante élastique externe très précise. Adventice fibro-élastique avec deux couches qui se précisent encore davantage dans l'arcade palmaire.

*Intima.* — Elle est faible avec réseaux élastiques longitudinaux délicats et contingents. La limitante élastique interne est représentée par une lame forte, continue ou perforée, et devient nettement fibrillaire dans les petites artères et les artérioles.

*Media.* — Elle est toujours formée d'une couche dense de fibres muscu-

lares lisses fusiformes annulaires, bordée extérieurement par une limitante élastique externe.

Dans les plus gros vaisseaux de ce type, carotide interne, collatérales de la sous-clavière, tronc cœliaque, iliaque interne, les zones les plus externes de la media ont leurs fibres musculaires groupées en faisceaux séparés par de notables cloisons conjonctivo-élastiques.

Les vaisseaux de moyen calibre, à partir de l'humérale, de la fémorale,

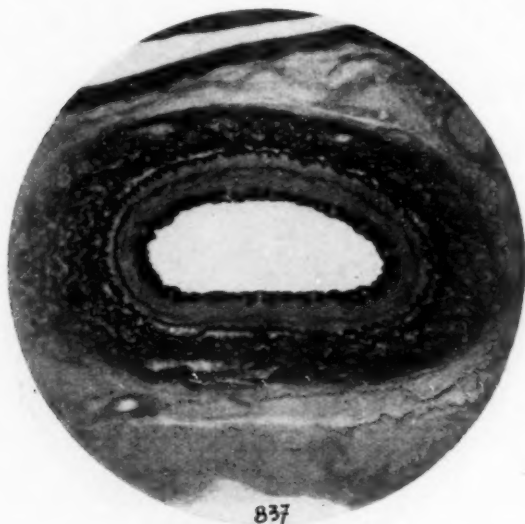


FIG. 5. — Artériole : branche de la splénique vers la capsule de la rate.  
Homme adulte.

Coloration : safranine ferrique. Gr. : 120 diam.

Netteté des limitantes élastiques. Richesse de l'adventice en fibres élastiques.

des carotides, du tronc cœliaque, ont une média presque homogène avec quelques réseaux élastiques discrets.

Dans les petites artères préterminales de l'avant-bras, de la main, de la jambe et du pied, les segments préartériolaires en général, la media est encore plus pauvre en formations conjonctivo-élastiques, et possède une musculature proportionnellement plus importante.

La limitante élastique externe, mal individualisée dans les gros vaisseaux, devient plus précise et formée de fibres annulaires juxtaposées dans les vaisseaux moyens; dans les artères de petit calibre, elle se pré-

sente comme une couche mince, mais nette et bien isolée des autres formations élastiques; enfin, elle s'atténue notablement et devient même contingente dans les artérioles.

*Adventice.* — C'est une couche fibreuse à orientation majeure longitudinale. Elle comporte, dans sa zone interne, des réseaux élastiques longitudinaux, qui deviennent très abondants à mesure qu'on s'approche des petits vaisseaux. De sorte que, dans l'adventice des moyennes et petites artères musculaires, on peut distinguer une couche interne purement conjonctive et vasculaire (couche des vasa vasorum), une couche moyenne fibro-élastique et une couche externe purement fibreuse (fig. 4). Dans les artérioles, les formations élastiques de l'adventice se réduisent de plus en plus.

Les artères intra-craniennes présentent les particularités suivantes : limitante élastique interne très puissante, media peu épaisse, homogène et purement musculaire; adventice purement fibreuse; au total, rareté très accusée des formations élastiques.

#### B. — VEINES

Les types réalisés dans ces vaisseaux sont plus nombreux et plus variés que dans le système artériel, et la classification proposée par Ranvier et Renault, en veines du type propulseur et en veines du type réceptif, est insuffisante pour un exposé analytique d'histophysiologie.

La nature et la répartition des constituants de la tunique moyenne nous a conduits à grouper les veines en trois classes principales : 1° veines fibreuses pures ou presque pures; 2° veines fibro-élastiques à musculature très réduite; 3° veines musclées. Dans cette dernière classe, il a fallu, d'ailleurs, introduire des subdivisions tenant compte de la nature conjonctive ou fibreuse de l'armature de la media et de la disposition simple ou complexe de la musculature de cette même tunique (Payard).

##### 1. — Veines fibreuses pures.

Sinus de la dure-mère, veines des méninges.

Le caractère majeur d'organisation réside dans la media, qui est formée d'un tissu conjonctif fibreux ou membraneux, à faisceaux denses et serrés, soutenus par des réseaux élastiques rares, fins et pratiquement peu efficaces. La paroi veineuse peut faire partie intégrante de la dure-mère, c'est ce qu'on observe dans les sinus; elle en est distincte dans les veines méningées où une adventice marque les limites respectives de la paroi vasculaire et du tissu de la méninge.

## 2. — Veines fibro-élastiques (à musculature très réduite).

Ophtalmiques, linguales, thyroïdiennes, intercostales, vertébrales, coronaires, troncs brachio-céphaliques, sous-clavières, axillaires, jugulaires, pulmonaires.

L'intima, toujours très réduite, est soulignée par une couche de fibres



FIG. 6. — Veine du type fibro-élastique : axillaire. Homme adulte.  
Coloration : fuchsine ferrique. Gr. : 60 diam.

La richesse en tissu fibreux et élastique ne laisse que peu de place pour le tissu musculaire qui n'est représenté que par des fibres disséminées, non visibles par cette coloration.

élastiques longitudinales juxtaposées, réalisant l'essentiel d'une limitante élastique interne.

La media est mince, surtout fibreuse et élastique. Les faisceaux conjonctifs fins, serrés, circulaires et obliques, se disposent en plans concentriques; les formations élastiques, toujours bien développées, sont particulièrement nombreuses et puissantes dans les gros vaisseaux où elles affectent la forme de rubans anastomosés, à direction majeure longitudinale, disposés entre les plans fibreux. A la périphérie de la media, les



fibres élastiques longitudinales sont fréquemment réparties en une couche qui a l'aspect et la signification d'une limitante élastique externe. Les fibres musculaires, fusiformes, et à direction annulaire, sont peu nombreuses et parsemées, une par une, entre les plans fibreux.

L'adventice est fibreuse, avec des réseaux élastiques notables, dont les éléments affectent une direction majeure longitudinale.



FIG. 7. — Veine fibro-musculaire à fibres musculaires annulaires : humérale profonde. Homme adulte.

Coloration : fuchsine ferrique. Gr. : 46 diam.

La différence avec le type précédent est le fait de la présence de faisceaux de fibres musculaires lisses, non visibles dans cette coloration, entre des plans fibro-élastiques très solides. Le tissu fibreux de la media est plus abondant que dans le type suivant (rénale).

### 3. — Veines musclées.

Les vaisseaux de cette classe possèdent tous une media tantôt plus, tantôt moins, mais toujours notablement musclée. Les combinaisons diverses des formations musculaires et conjonctives imposent, d'emblée, la distinction de veines fibro-musculaires et de veines conjonctivo-musculaires.

a) *Veines fibro-musculaires.* — La disposition variable du tissu musculaire conduit à l'individualisation de trois groupes de vaisseaux. Premier groupe : veines humérales, céphaliques, basiliques, mammaires internes. — Deuxième groupe : veine cave inférieure. — Troisième groupe : fémorale, poplitée, saphènes, veines superficielles de la jambe, dorsale de la verge.

L'intima est pourvue d'une limitante élastique interne fibrillaire ou lamelleuse.

La media a pour caractère fondamental d'être formée de tissu fibreux dense et solide, disposé en plans concentriques entre lesquels règnent des réseaux bien développés de fibres et de rubans élastiques. Les fibres musculaires, réparties en faisceaux d'importance variable, sont tantôt purement annulaires (premier groupe), tantôt presque purement longitudinales (deuxième groupe), tantôt assemblées en deux couches distinctes, une interne annulaire, une externe longitudinale (troisième groupe). Il n'existe, pratiquement, pas de limitante élastique externe.

L'adventice est formée de tissu fibreux soutenu par des réseaux élastiques d'importance variable; tous ces constituants affectent une direction majeure longitudinale.

b) *Veines conjonctivo-musculaires.* — Premier groupe : veines profondes de l'avant-bras et de la main, tibiales antérieures, plantaires, veine cave supérieure. — Deuxième groupe : veines iliaques internes, veines du cordon spermatique, veines vésicales, veines superficielles de la face dorsale du pied.

Ces veines se distinguent des précédentes par la structure du tissu conjonctif de la media, qui, au lieu de la forme fibreuse résistante, affecte le type d'une trame délicate à fibres collagènes et élastiques fines et assez serrées.

L'intima possède une armature élastique notable et parfois une limitante élastique interne fibrillaire.

La media est caractérisée par l'association de faisceaux de fibres musculaires lisses, bien séparés et solidarisés entre eux par un tissu conjonctif toujours plus abondant que celui des artères correspondantes.

La musculature est disposée soit en couche unique de fibres annulaires (premier groupe), soit en deux couches, une interne de fibres annulaires et une externe de fibres longitudinales (deuxième groupe). Là, comme dans le cas des veines fibro-musculaires, les vaisseaux à musculature complexe sont localisés dans l'étage inférieur du corps.

L'adventice est du type fibreux, avec d'abondants réseaux élastiques longitudinaux.

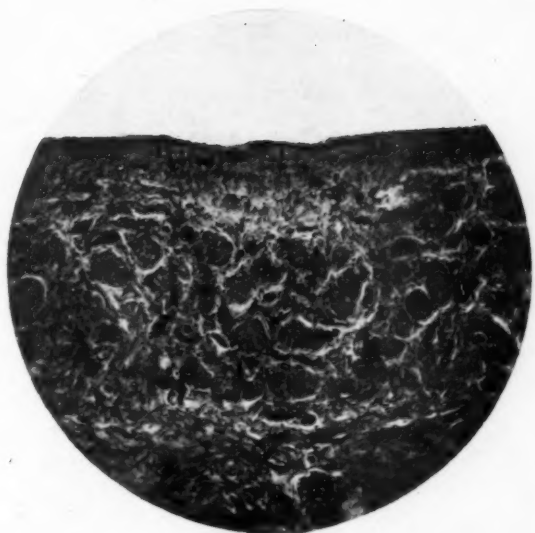


Fig. 8 et 9. — Veine fibro-musculaire à musculature longitudinale :  
veine rénale. Homme adulte.

En haut (fig. 8), coloration à l'hématéine et à l'éosine.

En bas (fig. 9), coloration à la fuchsine ferrique. Gr. : 67 diam.

On note : d'une part (fig. 8), les forts faisceaux musculaires lisses de la media, séparés les uns des autres par un tissu conjonctif à gros éléments fibreux; d'autre part (fig. 9), les paniers élastiques qui renforcent le tissu fibreux et encadrent chaque faisceau de fibres lisses.

## C. — RÉPARTITION DES DIVERS TYPES DE VAISSEAUX

Pour les artères, la répartition des vaisseaux du type élastique, du type musculaire et du type de transition, est connue depuis longtemps. Les gros vaisseaux, en rapport direct avec le cœur, appartiennent au type élastique; à mesure qu'on s'éloigne vers la périphérie, l'importance des for-

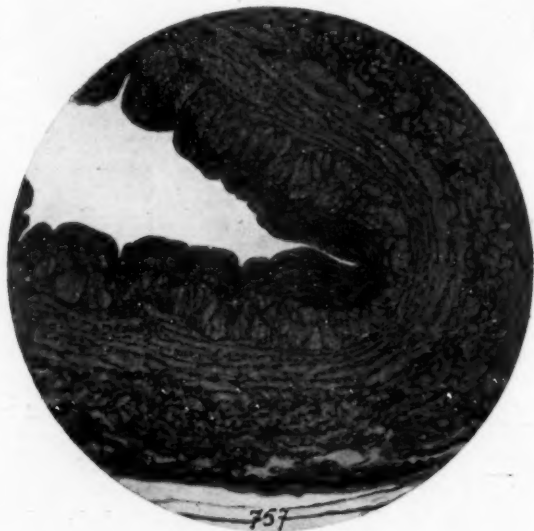


FIG. 10. — Veine fibro-musculaire à musculature complexe : saphène à la cuisse. Homme adulte.

Coloration à la fuchsine ferrique. Gr. : 46 diam.

Les fibres élastiques sont seules nettement visibles, mais leur disposition en paniers autour des faisceaux de fibres lisses montre bien les diverses orientations de celles-ci dans la media : couche interne annulaire à petits faisceaux, couche moyenne longitudinale, couche externe annulaire. En dehors, l'adventice fortement fibreuse avec nombreuses fibres élastiques en tous sens.

mations élastiques de la media diminue, tandis que celle des formations musculaires augmente, ce qui réalise le type de transition. Plus loin, les formations élastiques se localisent dans l'intima d'une part, et dans l'adventice d'autre part; la media n'est plus formée que de faisceaux musculaires lisses, denses, serrés, ne laissant subsister entre eux que de délicats

réseaux de fines fibres élastiques, annulaires, longitudinales, ou à direction radiaire et oblique (fibres de Dürck). La musculature est proportionnellement d'autant plus forte que l'artère est de plus petit calibre, sauf pour les artères intra-craniennes; cette augmentation de l'épaisseur de la media est tellement caractéristique que, par exemple, la paroi de la cubitale est deux fois plus forte dans le tiers inférieur que dans le tiers supérieur.



FIG. 11. — Veine conjonctivo-musculaire à musculature simple : tibiale postérieure et la moitié de l'artère correspondante.

Coloration : fuchsine ferrique. Gr. : 11 diam.

La media est presque entièrement musculaire, les faisceaux de fibres sont séparés par des plans de tissu conjonctif délicat, peu élastique. Il existe une limite interne. L'adventice est fibro-élastique.

La répartition des veines est plus complexe. Deux types fondamentaux s'opposent l'un à l'autre : les veines fibreuses ou fibro-élastiques à musculature nulle ou très faible d'une part, et les veines musclées d'autre part.

Les veines fibreuses pures sont toutes intra-craniennes. Les veines fibro-élastiques appartiennent à la face, au cou et à l'étage supra-cardiaque du thorax; dans ce dernier territoire, il s'agit principalement de gros vaisseaux. Les veines modérément musclées se rencontrent soit dans le

membre supérieur, et dans ce cas la musculature a une orientation annulaire, soit dans la cavité abdominale, et alors la musculature est à prédominance longitudinale, — ceci n'est pas d'ailleurs une règle absolue; il est, par exemple, des segments de la veine porte ou des veines mésentériques qui renferment des fibres annulaires en quantité variable, mais en règle générale, dans les veines abdominales, la disposition longitudinale de la musculature est prédominante et même existe seule.



FIG. 12. — Veine conjonctivo-musculaire à musculature complexe : iliaque interne.

Coloration : hématoxyne et éosine. Gr. : 46 diam.

Les fibres lisses sont disposées en deux couches : l'interne annulaire ; l'externe, plus importante, longitudinale. Les faisceaux musculaires se reconnaissent à leur teinte plus foncée que le fond de la préparation. Ce type se rapproche de celui des veines fibro-musculaires par l'abondance du tissu conjonctif, mais celui-ci est plus délicat.

Enfin, les veines à musculature abondante, puissante et complexe, à la fois annulaire et longitudinale, appartiennent au membre inférieur.

Si, pour les artères, la proximité ou l'éloignement du cœur, ainsi que le calibre des vaisseaux, paraissent conditionner la réalisation du type élastique ou du type musculaire, il apparaît d'emblée que, dans le système veineux, les vaisseaux de l'étage supra-cardiaque du corps sont faible-



ment musclés, tandis que ceux de l'étage infra-cardiaque sont pourvus d'une forte musculature. D'autre part, la position au-dessus du cœur ou à son voisinage, ou encore la situation superficielle des veines, coïncident avec une armature conjonctive du type fibreux; tandis que leur position infra-cardiaque et leur situation en profondeur s'accompagnent d'une armature du type conjonctif proprement dit. Il est certain, par ailleurs, que des conditions locales telles que le voisinage d'un plan résistant fibreux ou osseux, la situation dans un milieu sous pression, peuvent influencer sur la constitution des segments vasculaires; mais, au cours de cette étude d'ensemble, il est préférable d'éliminer les considérations de détail de cet ordre.

## II. — PROPRIÉTÉS PARTICULIÈRES DES TISSUS QUI CONSTITUENT LES PAROIS VASCULAIRES

On a vu, dans ce qui précède, que les tissus essentiels qui entrent dans la constitution des parois artérielles et veineuses sont :

1° Le tissu conjonctif, sous la forme de tissu presque lâche et délicat ou sous la forme fibreuse,

2° Le tissu élastique ou plutôt les formations élastiques, fibres, rubans, lamelles et lames, qui appartiennent, en réalité, au tissu conjonctif en général, mais dont l'abondance et les propriétés spéciales méritent une mention particulière.

3° Le tissu musculaire lisse, sous forme de fibres rameuses ou de fibres-cellules.

Ces tissus se combinent et s'agencent suivant des modes assez différents dans les divers types de vaisseaux. Mais, au total, la valeur histophysiologique des parois vasculaires dépendra des combinaisons réalisées par ces tissus à son niveau. Il est donc nécessaire de préciser les propriétés spéciales de chacun d'eux pour en déduire les propriétés des parois vasculaires.

1) Le *tissu conjonctif proprement dit*, sans affecter la forme vraie du tissu lâche ou diffus, s'en rapproche cependant beaucoup dans les parois artérielles ou veineuses, soit qu'il constitue les couches délicates, presque embryonnaires, de l'endartère ou de l'endoveine, soit qu'il forme les cloisons qui séparent les faisceaux musculaires de la media ou celles qui s'interposent entre les couches musculaires d'orientation différente.

Dans tous les cas, les éléments de la trame, fibres conjonctives et fibres élastiques, sont fines, délicates; les premières permettent toutes les déformations soit en se tendant, soit en prenant la forme onduleuse; les

secondes, disposées en réseau, s'allongent ou se raccourcissent à volonté; mais la limite d'extension de ce tissu est toujours fixée au moment où les fibres conjonctives sont tendues. A ce moment, les fibres élastiques sont loin d'atteindre leur limite d'extensibilité, cependant la membrane conjonctive ou la paroi vasculaire ne peuvent plus être distendues, car l'armature élastique est bridée par les fibres collagènes. Ce tissu est donc déformable, extensible et rétractile.

2) Le *tissu conjonctif fibreux* est formé par des faisceaux conjonctifs soit de taille moyenne (c'est le cas dans les vaisseaux), soit de forte taille (membranes, aponévroses, tendons). Un tel tissu est toujours déformable, mais il est pratiquement inextensible, au moins suivant la direction majeure de ses fibres. Un ligament fibreux, un tendon, ne jouissent que d'une très faible possibilité d'allongement. De même, la déformation des membranes est due seulement au fait que les faisceaux conjonctifs sont nattés les uns aux autres, donc onduleux, et l'extension de la membrane tend à leur faire prendre une direction rectiligne, sans les allonger véritablement. Ils se comportent à la façon d'un crêpe qui peut s'étendre sans que la longueur des fils de trame ou de chaîne varie réellement. Mais le redressement des fibres une fois obtenu, il n'y a plus d'extensibilité possible, et si par cas les extrémités de la membrane fibreuse sont fixées tendues dans un dispositif anatomique, l'inextensibilité est presque absolue. On verra le cas se produire dans des vaisseaux fibreux intra-craniens. Le tissu fibreux est donc déformable, inextensible et peu ou pas rétractile.

3) Le *tissu élastique* existe rarement à l'état pur, sauf dans les ligaments jaunes; il est presque toujours associé à du tissu conjonctif lâche ou fibreux, ou à une substance fondamentale cartilagineuse. Ses propriétés particulières sont l'extensibilité et la rétractilité; la force qui le met en extension développe une force équivalente de rétraction, et par là, c'est un dispositif de mécanique économique, dont le jeu est particulièrement facile à comprendre dans les ligaments nuchaux des quadrupèdes ou les ligaments intervertébraux. Il est doué d'une grande souplesse, mais au contraire du tissu conjonctif ou du tissu fibreux, il se courbe sans avoir tendance à se plier. Le tissu fibreux, à moins qu'il ne soit très dense et épais, se plie comme une toile, le tissu élastique fait des plis arrondis à la manière d'une lame de caoutchouc. Lorsqu'il se mélange en certaine abondance au tissu fibreux, il lui donne une certaine tenue et une certaine fermeté; lorsqu'il est très abondant, sa disposition en réseaux serrés ou en lames ramène les parties avoisinantes à une position d'équilibre, ou maintient béante une lumière qui, sans lui, s'affaîsserait complètement. En somme, le tissu élastique est extensible, rétractile et a une notable fermeté.

4) *Le tissu musculaire lisse* a des propriétés sensiblement différentes, suivant que ses fibres sont réparties discrètement, éparpillées dans le tissu conjonctif qui les englobe toujours, ou qu'elles forment au contraire des couches denses et serrées. Dans l'un et l'autre cas, il faut toujours tenir compte de la tonicité des fibres musculaires; celle-ci est peu efficace, presque négligeable, dans le cas de dispersion des éléments contractiles, comme dans la peau des bourses et du pénis, par exemple, où la flaccidité des tissus n'est pas notablement influencée par le semis des petits faisceaux musculaires; mais elle est très efficace, au contraire, et donne aux tissus une fermeté spéciale, lorsque les fibres sont nombreuses et serrées, comme dans un intestin, un uretère ou un canal déférent. Ce tissu, suffisamment abondant, confère donc, par sa tonicité, une fermeté notable aux régions où il existe. La contractilité est une propriété dont l'étude ne comporte pas, ici, de développements spéciaux; mais on conçoit que des fibres dispersées soient moins efficaces que des plans musculaires solides et serrés. Dans ce dernier cas, les contractions fortes arrivent à effacer jusqu'à la cavité ou la lumière des organes. D'ailleurs, l'action de ce tissu ne s'exerce qu'en fonction du tissu conjonctif qui engaine les fibres ou les faisceaux de fibres et, en règle générale, un muscle lisse dense et fort est associé à un tissu conjonctif semi-lâche, tandis qu'un muscle discret s'allie plutôt avec un tissu fibreux.

Les deux propriétés majeures du tissu musculaire lisse sont donc la tonicité et la contractilité, mais, de plus, lorsqu'il existe en quantité notable, il confère une certaine fermeté aux tissus qui l'englobent lorsqu'il est à l'état tonique, et une véritable dureté lorsqu'il est à l'état de contraction.

Ceci posé, il reste à étudier l'objet fondamental de ce travail : étant donné les combinaisons anatomiques réalisées avec ces tissus conjonctifs, fibreux, élastiques et musculaires lisses, dans les parois vasculaires, déduire les propriétés particulières de chaque type de paroi et voir si elles sont en concordance avec des conditions spéciales de la circulation dans les divers territoires occupés par ces types.

### III. — HISTOPHYSIOLOGIE DES PAROIS ARTÉRIELLES

On envisagera successivement la valeur des parois artérielles du type élastique et du type musculaire, ce qui, par voie de conséquences, fixera, sans qu'il soit besoin d'y insister spécialement, sur la signification fonctionnelle des artères de transition.

## A. — PAROIS ARTÉRIELLES DU TYPE ÉLASTIQUE

Anatomiquement et mécaniquement, la media est de beaucoup la tunique la plus importante. L'énorme développement de ses formations élastiques arrive à constituer une paroi très ferme, rétractile, mais garantie contre tout affaissement notable et limitant dès lors une lumière toujours circulaire et largement béante.

Le fait qu'une telle structure est propre aux troncs artériels voisins du cœur, conduit à rechercher dans quelle mesure elle représente une adaptation aux conditions circulatoires locales, et à envisager, d'autre part, ses effets sur le mouvement du sang.

Il est évident, tout d'abord, que grâce à l'extensibilité de leur paroi élastique, les grosses artères de ce type sont capables, surtout par dilatation, d'absorber l'ondée sanguine lancée par chaque systole ventriculaire. En outre, la force de distension systolique cessant brusquement lors de la diastole, la paroi artérielle, du fait qu'elle est élastique, tend à revenir sur elle-même, et pressant sur le sang qu'elle enferme, assure sa progression vers la périphérie.

Les conséquences physiologiques secondes de cette élasticité sont multiples. Il suffira de rappeler ici que, grâce à cette propriété, le régime des afflux systoliques de l'ondée sanguine est transformé en un régime de courant continu (Marey). On sait aussi que la quantité de liquide écoulé, dans un temps donné, est plus grande dans un tuyau élastique que dans un tuyau rigide de même longueur et de même section.

En résumé, grâce aux propriétés élastiques de leur media, les grosses artères élastiques constituent des réservoirs permanents de la masse sanguine, annexés aux ventricules qui sont des réservoirs intermittents ; de plus, elles réalisent des organes de propulsion prolongeant, régularisant et renforçant l'effet de la systole ventriculaire.

Il n'est pas indifférent de remarquer que, grâce à cette élasticité, les effets physiologiques indiqués ci-dessus sont obtenus sans autre dépense de force que celle de la poussée systolique ; ici comme ailleurs, le tissu élastique apparaît comme un dispositif économiseur d'énergie.

L'adaptation réalisée est non seulement des plus précises, elle apparaît même comme la seule pratiquement possible. Une paroi purement fibreuse, faiblement extensible et non rétractile, aurait été notoirement insuffisante. L'adjonction d'une musculature circulaire lisse efface, susceptible de remédier à l'inertie d'une paroi fibreuse, aurait été incapable, en raison de la lenteur de sa contraction, d'assurer les brusques variations volumétriques requises ; et par ailleurs, ce dispositif fort imparfait n'aurait pu aider à la progression de la masse sanguine qu'au prix d'une

dépense d'énergie supplémentaire, non négligeable, et n'aurait en aucune façon assuré l'uniformisation du débit sanguin.

Il faut cependant rappeler la présence, entre les lames élastiques de la media, de fibres musculaires rameuses qui, par leur ensemble, dotent cette tunique d'un appareil contractile notable. Le rôle de ce dispositif est sans doute complexe. Il est probable que, par sa tonicité, il contribue directement et aussi, en ajoutant son effet à celui de l'armature élastique, à donner à la paroi vasculaire sa fermeté propre. Très vraisemblablement, ces fibres musculaires interviennent aussi, par leur contraction, dans les cas accidentels de diminution importante de la masse sanguine, pour adapter, dans certaines limites au moins, le contenant vasculaire à son contenu.

#### B. — PAROIS ARTÉRIELLES DU TYPE MUSCULAIRE

Les artères du type musculaire sont physiologiquement douées d'une élasticité appréciable; pour elles comme pour les vaisseaux du type précédent, c'est là un moyen à la fois efficace et économique d'assurer la progression du sang et de régulariser son débit. Ces propriétés sont en rapport avec l'existence de dispositifs tout spécialement développés dans l'intima et dans l'adventice, et reliés entre eux par les réseaux élastiques délicats et rares de la média.

Au niveau de l'intima, les formations élastiques sont représentées par la limitante élastique interne, constante, toujours très bien développée et renforcée par quelques réseaux élastiques endartériels. Ces divers éléments, auxquels s'ajoutent les dispositifs élastiques de l'adventice, confèrent à la paroi vasculaire son élasticité générale; de plus, la limitante interne a certainement un rôle spécial qui lui appartient en propre. Elle constitue en effet, à la face interne du vaisseau, un cylindre élastique normalement distendu par la pression intérieure, résistant aux plicatures tant longitudinales que transversales, répartissant nécessairement d'une façon égale, sur tout le pourtour du vaisseau, les variations de calibre résultant de l'activité de l'appareil musculaire, et assurant en somme, d'une façon permanente, la parfaite régularité de la lumière vasculaire.

Les deux dispositifs élastiques de l'intima et de l'adventice sont séparés par une media fortement musculaire et très faiblement élastique. L'étude des divers modes de passage des artères du type élastique aux artères du type musculaire montre que tout se passe comme s'il y avait un clivage d'une couche élastique initialement homogène, en deux systèmes distincts séparés par une couche contractile surajoutée. Le premier de ces systèmes, localisé dans l'intima, est toujours présent; le second, placé dans l'adventice, peut manquer, mais il est alors remplacé par ces dispositifs

locaux particuliers. C'est ce qui se réalise au niveau des artères intracranienues, où l'absence de formations élastiques dans l'adventice est certainement en rapport avec les conditions que créent, pour ces vaisseaux, leur immobilité permanente et leur situation dans un milieu incompressible et sous pression.

L'élasticité des artères du type musculaire, jointe à l'action propre des artères du type élastique et aux effets de la pompe cardiaque, réalise, dans ces vaisseaux, des conditions mécaniques suffisantes pour un écoulement sanguin régulier. Mais la media de ces vaisseaux possède un appareil contractile puissant associé à des formations conjonctives et élastiques peu développées. Ces dernières n'ont qu'un rôle de liaison, et la valeur propre de la media réside tout entière dans son appareil musculaire.

Par sa tonicité, celui-ci assure à la paroi artérielle sa fermeté propre; par sa contractilité, il entraîne le rétrécissement du calibre du vaisseau, rétrécissement qui, en raison des dispositifs précédemment signalés, s'effectuera d'une façon régulièrement circulaire, du moins à l'état normal.

Ces propriétés sont mises en jeu tout d'abord dans le maintien de la pression artérielle. Il est des circonstances physiologiques ou autres dans lesquelles la pression sanguine tend à baisser plus ou moins; la réduction active du calibre vasculaire, par contraction de la media, assure, jusqu'à une certaine limite, son rétablissement.

D'autre part, cet appareil musculaire, mis en jeu par les nerfs vasomoteurs, est un facteur important de régulation des circulations régionales et locales. Il est remarquable de constater que la puissance de ce dispositif augmente à mesure que l'on considère des vaisseaux plus éloignés du cœur et plus rapprochés des réseaux capillaires. Les grosses artères musclées: iliaques, carotides, fémorales, axillaire, tronc cœliaque, sont essentiellement le lieu des régulations circulatoires régionales; une musculature modérément développée, mais suffisante, assure à leur niveau de faibles variations de calibre. Il en résulte une régulation sommaire qui pourra être complétée et précisée le cas échéant par les vaisseaux sous-jacents, mais qui laissera cependant subsister un débit suffisant pour satisfaire aux besoins des divers territoires situés en aval. La paroi des petites artères et des artérioles, qui contrôlent des régions circulatoires plus limitées, est pourvue d'une tunique moyenne très fortement musclée, susceptible d'exercer des actions plus efficaces, pouvant aller jusqu'à l'effacement de la lumière.

Ce rôle régulateur des artères est complété et précisé par des variations fonctionnelles des réseaux capillaires des tissus et des organes. Les recherches de Krogh, notamment, ont bien mis en lumière ce pro-



cessus dont le déterminisme complexe relève de facteurs divers. Mais quelle que soit l'importance des phénomènes capillaro-régulateurs, — et elle est certainement très grande, — il ne faut pas sous-estimer la valeur du mécanisme artério-régulateur.

Si, dans certains cas, les modifications de perméabilité des réseaux capillaires peuvent suffire, isolément, à réaliser des variations du débit sanguin adaptées à des conditions fonctionnelles, locales, définies, il est hors de doute que, souvent, les deux processus sont associés, les capillaires intervenant pour achever et préciser la régulation d'un régime circulatoire précédemment influencé par le jeu de la musculature des artères situées en amont.

#### IV. — HISTOPHYSIOLOGIE DES PAROIS VEINEUSES

Il y a lieu d'opposer d'emblée des veines à parois fibreuses pures et fibro-élastiques d'une part, et des veines musclées, soit fibro-musculaires, soit conjonctivo-musculaires d'autre part. Ces groupes sont reliés par des transitions insensibles, et il est tel segment de radiale, de cubitale, de saphène, par exemple, qui sont difficiles à classer d'emblée. Cependant, chaque classe ou groupe de veines, envisagé dans son ensemble, a des caractères majeurs suffisamment nets pour lui donner sa valeur physiologique propre et justifier son classement histologique.

##### A. — PAROIS VEINEUSES FIBREUSES ET FIBRO-ÉLASTIQUES

L'étude du type fibro-élastique, le plus complexe de cette classe, permettra de tirer aisément les conséquences de droit pour les parois fibreuses pures.

##### 1. — Parois veineuses fibro-élastiques.

La paroi est généralement mince par rapport au diamètre du vaisseau. Elle est formée de couches fibreuses, tantôt plus, tantôt moins denses, mélangées à des réseaux élastiques à orientation majeure longitudinale, parfois puissants, fibrillaires, rubannés ou même lamellaires, condensés ou non en limitantes élastiques : les formations musculaires ne sont représentées que par des fibres isolées les unes des autres, discrètement réparties entre les plans fibreux et de faible efficacité.

Une telle paroi tire sa valeur histophysiologique propre de sa constitution fibreuse. Elle est très faiblement extensible, mais elle est déformable, au point que le vaisseau peut s'aplatir presque complètement.

Toutefois, les formations élastiques, toujours en quantité notable, donnent une certaine tenue à la paroi, qui n'est pas absolument flasque et molle comme une simple membrane fibreuse. De sorte que, si la pression est nulle dans le vaisseau, les réseaux élastiques, revenus sur eux-mêmes, ont un effet minime et permettent le rapprochement de deux faces opposées de la paroi, tout en empêchant un chiffonnement ou des plissements nuisibles à la progression du sang.

La direction longitudinale des réseaux élastiques est spécialement importante. En effet, pour des mouvements passifs d'allongement et retrait du vaisseau, comme il s'en produit dans les jugulaires, par exemple, lors du déplacement de la tête sur le tronc, la tension permanente de ces réseaux maintient une direction courbe, mais relativement régulière, dans le segment vasculaire considéré. Ainsi sont évitées les coudures brusques et l'effacement corrélatif de la lumière que des actions de cet ordre produiraient nécessairement dans des parois vasculaires purement fibreuses. De plus, dans les faibles mouvements d'extension et de retrait diamétral, en rapport avec la faible extensibilité du tissu fibreux, les fibres élastiques interviennent automatiquement pour adapter le contenant au contenu. Il n'en est pas de même pour des variations sérieuses du calibre. Dans ce cas, les fibres musculaires sont trop peu nombreuses pour être efficaces, et la diminution de calibre du vaisseau, au lieu d'être obtenue par un retrait circulaire de la paroi, ne peut se produire que par plissement longitudinal ou aplatissement du vaisseau. Le plissement s'observe sur des pièces cadavériques, à l'état vivant, il se produit seulement un aplatissement qui rapproche deux parois opposées l'une à l'autre, phénomène qui peut aller jusqu'à l'effacement de la lumière vasculaire, si la veine se vide de sang.

Donc, dans ces veines fibro-élastiques, l'adaptation de la lumière vasculaire au débit sanguin est le résultat de l'aplatissement du vaisseau, relevant lui-même de la déformabilité d'une paroi souple, mais très peu extensible.

## 2. — Parois veineuses fibreuses pures.

Dans les veines fibreuses pures, à peu près complètement dépourvues de tissu élastique et musculaire, les propriétés de la paroi restent fondamentalement les mêmes : inextensibilité et déformabilité ; mais cette dernière n'a pas l'occasion de s'exercer dans ces veines, toutes intracranienues. La paroi d'un sinus de la dure-mère est inextensible, mais elle est pratiquement indéformable, du fait de sa liaison avec les plans fibreux voisins ; le vaisseau a une section triangulaire ou polygonale irrégulière, définitive et à peine variable. S'il n'y a pas adaptation du diamètre vasculaire au débit sanguin, on imagine aisément que l'écou-

lement tantôt lent, tantôt plus rapide, dans des vaisseaux toujours larges et béants, remplace les variations des surfaces de section que l'on observe ailleurs. On conçoit que, dans ces espaces intracrâniens clos, dans ce milieu sous pression, il y aurait de sérieux inconvénients à avoir de gros vaisseaux déformables, extensibles et dilatables, exposés à s'affaisser ou à s'aplatir du fait d'un excès de pression intra-crânienne, ou à se dilater exagérément par pression interne et dépression intra-crânienne.

L'absence d'élasticité des parois n'est pas une gêne à l'écoulement du sang, car elle est compensée par le diamètre considérable des vaisseaux, par l'action de la pesanteur et de l'aspiration thoracique sur la colonne sanguine.

Toutes ces veines fibreuses et fibro-élastiques sont situées au-dessus de la veine cave supérieure, dans le thorax supérieur, le cou et la tête. On sait par la physiologie que les conditions circulatoires y sont très spéciales et que la pesanteur y joue un rôle favorisant prédominant ; qu'en regard de ces conditions, les parois veineuses sont inertes et les veines de cette classe ne sont que conduits souples et purement passifs.

Il en sera tout autrement lorsque la musculature deviendra notable ou prépondérante, et ceci nous amène à la classe des veines musclées.

#### B. — PAROIS VEINEUSES MUSCLÉES

On a vu que deux groupes majeurs sont à distinguer, différents surtout par la nature du tissu conjonctif de la media, fibreux dans un cas, conjonctif délicat dans l'autre. Il est évident que le tissu fibreux donnera plus de fermeté à la paroi vasculaire qu'une armature purement conjonctive même épaisse ; le premier peut se comparer à une grosse toile serrée et raide, la seconde à une toile fine, délicate, facilement chiffonnable.

L'association musculo-fibreuse produira une paroi semi-rigide, déformable, capable de s'aplatir plutôt que de se rétrécir au delà de certaines limites. Dans un vaisseau vidé de sang, la lumière s'aplatit et la paroi se plisse.

La combinaison musculo-conjonctive laisse à la paroi des possibilités d'extension et de retrait considérables ; si le vaisseau se dilate, la paroi s'étale et s'amincit ; si le vaisseau se contracte, toute la paroi revient également sur elle-même et s'épaissit. En d'autres termes, la présence de tissu fibreux limite les possibilités d'extension et de retrait des parois, tandis que le tissu conjonctif délicat facilite ces mouvements. Dans une veine fibro-musculaire, l'adaptation de la lumière vasculaire au débit

sanguin est relativement faible, si ce n'est par aplatissement, — ce qui est difficile à réaliser (car du fait de la pesanteur, la pression intravasculaire est toujours positive). Dans une veine conjonctivo-musculaire, l'adaptation peut, dans les cas extrêmes, aller jusqu'à l'effacement de la lumière vasculaire. Le fait s'observe aisément sur des veines prélevées fraîches et rapidement fixées. Mais le tissu fibreux ou conjonctif, même accompagné de formations élastiques non négligeables, ne joue qu'un rôle passif dans ces adaptations faibles ou fortes ; c'est le tissu musculaire qui domine la mécanique de ces parois veineuses, tant par son importance que par ses dispositions complexes.

C'est donc d'après les dispositions des fibres lisses que nous grouperons les veines musclées en vue de leur étude histophysiologique :

Parois à musculature longitudinale simple ou prédominante ;

Parois à musculature annulaire pure ;

Parois à musculature complexe, annulaire et longitudinale.

#### 1. — Parois à musculature longitudinale simple ou prédominante.

Les parois de ces vaisseaux ont deux caractères majeurs : 1° leur *media* est fibreuse et élastique, et par là ils se rapprochent des veines supra-cardiaques ; 2° les fibres musculaires sont groupées en faisceaux dont la plupart, quelquefois tous, ont une direction longitudinale. De plus, chose importante, ces veines sont toutes situées dans la cavité abdominale, donc assez proches du cœur, dans l'étage infra-cardiaque supérieur pourrait-on dire, par opposition avec l'étage infra-cardiaque inférieur, qui commencerait dans le petit bassin.

Ces parois des veines immédiatement sous-diaphragmatiques sont donc peu extensibles, et seulement dans la limite où le tissu fibreux permet l'extensibilité du tissu élastique ; elles sont déformables, la paroi peut se plier légèrement, mais grâce à l'armature élastique et musculaire, celle-ci conserve une certaine fermeté qui s'oppose à un aplatissement exagéré. La musculature longitudinale permet des variations notables de la longueur, sans plissement possible, tant du fait de la tonicité du muscle qui, aidé des formations élastiques, réalise une adaptation quasi-passive, que du fait de sa contractilité qui intervient activement pour un raccourcissement notable. Dès lors, ces parois et les vaisseaux qu'elles constituent suivent aisément les déplacements et les variations de longueur dus à la mobilité permanente de certains organes abdominaux. Les allongements et raccourcissements alternatifs ne jouent, d'ailleurs, qu'un rôle secondaire dans la progression du sang.

La masse sanguine et le débit subissent dans ce domaine des variations considérables, les vaisseaux y répondent certainement par des

mouvements de dilatation et de rétrécissement ; mais là encore, l'adaptation est réalisée par la plus ou moins grande rapidité du courant sanguin, car, d'une part, la lumière vasculaire reste circulaire du fait de la pression positive, qui empêche l'aplatissement, et d'autre part, la direction longitudinale de la musculature n'est guère efficace pour une diminution considérable du calibre (cas de la veine porte).

Il est aisé de concevoir que ces variations considérables du débit, en rapport avec des périodes d'activité très variable des organes splanchniques abdominaux, sont incompatibles avec une paroi veineuse à musculature annulaire très efficace et mise en jeu inopportunément. Si ce n'est pas la cause de la faiblesse ou de l'absence de la couche musculaire annulaire, on ne peut nier l'opportunité de la déficience de cette dernière. Ces veines suffisent donc à un débit incessamment variable sans possibilité de le réduire, elles le subissent mais ne le règlent pas.

Les parois des veines fibro-musculaires sous-diaphragmatiques sont donc peu extensibles, déformables, mais tenues en tension permanente par la pression positive ; leur musculature longitudinale permet leur adaptation sans couture aux variations de longueur et de direction du vaisseau.

On pourrait s'étonner de l'absence, dans ce groupe de vaisseaux, de la veine splénique et de son affluent, la mésentérique inférieure, pourvues d'une musculature annulaire. C'est un fait, et, en ce qui concerne la splénique, les dilatations congestives de la rate sont dues peut-être en partie à un débit veineux rendu insuffisant dans certaines circonstances par l'action inopportune de la musculature annulaire.

## 2. — Parois veineuses à musculature annulaire pure.

Un assez grand nombre de veines sont pourvues d'une musculature annulaire pure ; le tissu conjonctif de la media pouvant d'ailleurs se rapprocher soit du type fibreux, soit du type conjonctif lâche ; l'adventice est fibro-élastique.

Le tissu fibreux, dans la media, est relativement discret ; il s'agit de plans de grosses fibres conjonctives longitudinales ou obliques, disposés entre les faisceaux de fibres musculaires ; mais, au contraire de ce qui se produit dans les veines fibro-élastiques, le tissu musculaire est ici prédominant.

La paroi veineuse, facilement extensible lorsqu'elle a une armature conjonctive, l'est un peu moins lorsqu'elle devient fibreuse. Dans les deux cas, le vaisseau est déformable, mais cette propriété n'est pas utilisée. L'armature élastique, non négligeable, joue son rôle habituel,

luttant contre la pression en permettant l'extension et le retrait. Mais la valeur propre de la paroi tient à sa couche musculaire annulaire.

A cet égard, il n'existe que de rares données physiologiques ; on en est réduit à raisonner par induction, d'après ce qu'on sait des parois musculaires des conduits et plus spécialement de celles des artères.

La présence d'une couche musculaire notable dans la media confère une certaine fermeté à la paroi ; de plus, la tonicité et la contractilité ont un rôle important dans l'attitude du vaisseau.

La tonicité permet une adaptation continue du vaisseau au débit sanguin, par des mouvements de distension et de retrait de la paroi. Pour des variations physiologiques ou pathologiques plus considérables du débit, la contractilité permet des adaptations plus étendues par des variations de calibre. L'action propre de l'appareil élastique vient d'ailleurs renforcer celle de l'appareil musculaire, dont nous étudierons l'action avec plus de détail au sujet des veines à musculature complexe.

L'adventice, en général fortement fibreuse, constitue une couche de résistance peu extensible, qui s'oppose à des distensions passives exagérées du vaisseau.

Il y a lieu de noter que les veines conjonctivo-musculaires les plus fortement musclées sont, en général, des veines profondes (radiales, humérales, tibiales), tandis que les veines fibro-musculaires sont plutôt superficielles (veines du dos de la main, céphalique, basilique). Les premières, dépourvues de tissu fibreux inextensible, sont soumises aux pressions permanentes ou intermittentes des tissus voisins, tandis que les secondes, peu extensibles par elles-mêmes, limitent leur dilatation du fait de leur armature fibreuse, sans utiliser des dispositifs extrinsèques de contention.

### 3. — Parois veineuses à musculature complexe.

Là encore, l'armature de la media peut être soit fibreuse (saphènes), soit conjonctive (iliaque interne, pédieuse). Les veines ainsi constituées sont toutes situées dans l'étage infra-cardiaque inférieur : bassin et membre inférieur ; la plupart sont superficielles ou situées en dehors des grandes masses musculaires du tronc et des membres.

Le caractère majeur de la paroi est la présence d'une double couche musculaire, l'interne à orientation annulaire, l'externe à direction longitudinale.

Ces parois possèdent évidemment les propriétés particulières dues au tissu fibreux ou conjonctif proprement dit, mais c'est là peu de chose en regard de l'importante fonction de la musculature. La couche des muscles annulaires agit par sa tonicité pour l'adaptation du diamètre



au débit sanguin, elle confère une certaine fermeté à la paroi et permet à celle-ci, dans tous les cas, un retrait circonférentiel notable, sans aplatissement, la pression intra-vasculaire étant toujours positive dans cet étage du corps. Mais, de plus, la présence de faisceaux musculaires longitudinaux nombreux et serrés confère aux parois des capacités de retrait dans le sens de la longueur qui, associées à la segmentation de la colonne sanguine par les valvules veineuses, ne sont point sans action sur la progression du sang.

#### 4. — Mode d'action des muscles lisses des parois veineuses.

On est frappé par le fait que les parois veineuses notablement musclées sont réservées aux vaisseaux situés dans un plan inférieur à celui de cœur (bras, abdomen, membre inférieur). La musculature annulaire est d'autant plus développée que les vaisseaux sont plus bas situés et sont de plus faible calibre : une tibiale postérieure est plus musclée qu'une radiale ou une cubitale; ces dernières ont une musculature proportionnellement plus forte que le segment proximal de l'humérale. De plus, dans le membre inférieur, la musculature, déjà très forte, se complique par l'adjonction d'une couche longitudinale qui n'existe pas dans le membre supérieur.

On sait que la musculature est en rapport avec la progression du sang en direction du cœur, les veines musclées appartiennent au type propulseur de Renaut. A cette notion fondamentale, il faut ajouter que l'appareil musculaire est d'autant plus développé et d'autant plus compliqué que la colonne sanguine à propulser est plus haute et par conséquent plus pesante d'une part, et que la pression intra-vasculaire, due à la pesanteur, est plus considérable. Comment cet appareil musculaire aide-t-il à la propulsion de la masse sanguine ? C'est une question purement physiologique, mais comme elle n'a pas été abordée, à notre connaissance, qu'elle n'a pas été l'objet de recherches expérimentales systématiques, nous nous croyons autorisés à l'évoquer.

Il est probable que, grâce à la tonicité du muscle lisse et du fait des propriétés de tension permanente conférées à la paroi par ce muscle, le diamètre du vaisseau s'adapte au débit, de telle façon que la vitesse du liquide ne varie que dans de faibles proportions. Ce serait chose impossible sans les variations de diamètre, car les déformations passives de la section du vaisseau sont incompatibles avec une pression intra-vasculaire nécessairement positive, ne fût-ce que du fait de la pesanteur.

Mais ceci n'explique pas le rôle actif de ces veines dans la chasse du sang vers le cœur. Cette progression peut être le fait du reliquat de la pression artérielle qu'on retrouve au débouché des capillaires

dans les veines, *vis a tergo* efficace certainement. Mais alors, on n'explique pas la présence de parois fortement musclées et d'autant plus musclées que la résistance à vaincre est plus considérable.

Il n'est peut-être pas impossible que, dans ces parois à muscles lisses, comme dans d'autres parois analogues, celles de l'intestin par exemple, il existe des oscillations rythmiques du tonus, vues et étudiées par Bayliss et Starling. On conçoit que de telles oscillations, appliquées à des couches annulaires et longitudinales, puissent déterminer des variations de diamètre et de longueur dans tous les segments intervalvulaires des veines; il en résulterait des variations du volume des segments considérés, qui provoqueraient de faibles déplacements de la masse liquide, nécessairement en direction du cœur, grâce à la disposition des valvules. Ces variations de tonicité seraient donc un moyen permanent de lutte contre la stase sanguine dans les domaines où celle-ci est favorisée par la pesanteur. Sans doute ce moyen de propulsion n'a que des effets légers, il ne saurait assurer à lui seul la progression d'une masse notable de sang, mais on doit considérer qu'il n'est appliqué qu'à un territoire limité, à une faible portion de la masse sanguine, et qu'il agit en se conjuguant à des facteurs extrinsèques (*vis a tergo*, aspiration thoracique, poussée abdominale, aspiration diastolique du cœur, contraction des masses musculaires, battement des artères adjacentes) auxquels il vient en aide.

On ne saurait concevoir la présence de formations musculaires aussi importantes dans les veines de l'étage inférieur du corps en tant qu'appareil de luxe. Les variations rythmiques et périodiques de la tonicité de la musculature veineuse étant admises, le dispositif prend un caractère d'utilité; on conçoit même facilement les avantages qu'il présente sur un appareil purement élastique dont la passivité et la force de retrait n'existent qu'en fonction d'une distension préalable.

Quant à la contractilité, c'est une propriété inhérente au muscle, encore qu'intermittente; elle ne paraît intervenir que dans certaines conditions de résistances à vaincre, d'accélération du courant sanguin, et surtout dans les états pathologiques de diminution de la masse sanguine. En tout cas, le rôle propre de la contractilité n'est pas démontré pour la propulsion permanente du sang vers le cœur.

#### V. — RÔLE PARTICULIER DE L'INTIMA ET DE L'ADVENTICE

Nous avons indiqué jusqu'ici le rôle des constituants les plus importants des parois vasculaires et la valeur physiologique propre des divers types artériels et veineux réalisés dans l'économie. Cette étude doit

être complétée par quelques considérations sommaires sur le rôle mécanique propre de l'intima et de l'adventice.

En dehors de l'endothélium, dont le rôle histo-physiologique spécial et d'ailleurs très complexe ne sera pas envisagé ici, l'intima est caractérisée par une lame de tissu conjonctif embryonnaire délicat, renforcé de dispositifs élastiques : limitante interne, réseaux élastiques de l'endartère.

Le rôle mécanique de la limitante interne a fait l'objet de développements antérieurs suffisants pour que nous n'y revenions pas ici. Quant aux réseaux élastiques endartériels ordinairement grêles, mais assez abondants, à direction majeure longitudinale, ils forment au tissu conjonctif délicat de cette tunique une armature assez forte pour lui donner une rigidité suffisante qui lui permettra de suivre, sans se plisser, les déformations provoquées dans la paroi générale du vaisseau, soit par les changements de calibre, soit dans les allongements ou les déplacements. Le rôle de l'intima demeure, malgré tout, obscur, cette tunique s'épaissit notablement au niveau des bifurcations, sur la convexité des courbures vasculaires; on en a inféré, sans autre preuve d'ailleurs, qu'elle réaliserait une sorte de coussin élastique amortissant, dans une certaine mesure, la force vive du courant sanguin.

L'adventice manque dans les sinus de la dure-mère; elle existe, mais peu développée, dans les veines fibro-élastiques et dans les grosses artères élastiques; elle est toujours bien marquée et souvent fort importante dans les veines musclées et dans les artères du type musculaire. D'une façon générale, on peut dire qu'il y a manifestement un rapport direct entre la mobilité active et passive des vaisseaux et le degré de développement de l'adventice, qui, de ce fait, est considérée classiquement comme une couche de glissement et de liaison des parois vasculaires avec les formations voisines.

De plus, les éléments fibreux et élastiques constituant cette tunique affectent une direction majeure longitudinale ou très fortement oblique; de ce fait, ces dispositifs interviennent pour assurer la tension permanente des parois vasculaires lorsque les changements de position des parties correspondantes du corps leur impriment des allongements ou des raccourcissements.

Le tissu fibreux limite les possibilités d'allongement ou de raccourcissement; s'il existait seul, le vaisseau serait coudé et même plissé aux points de flexion, là où porterait le raccourcissement localisé. Mais grâce à l'armature élastique, surtout notable dans l'adventice, le raccourcissement, au lieu de porter sur un court segment de vaisseau, au pli du coude ou au creux poplité, aux articulations des phalanges par exemple, est réparti sur un long segment de vaisseau, des vaisseaux axillaires à

ceux du poignet pour le pli du coude, de la fémorale à la fin de la tibiale pour le genou, sur toute la longueur des collatérales des doigts pour les articulations de la main. De sorte que le vaisseau, maintenu en tension dans son ensemble, décrit des courbes au point de flexion au lieu de faire un pli. De même, dans une veine fibro-élastique ou fibro-musculaire, comme la jugulaire par exemple, la tension permanente du tissu élastique raccourcit le vaisseau dans les mouvements de flexion, d'extension et de torsion de la tête, et empêche la plicature brusque de la paroi qui aurait pour effet d'arrêter brusquement le cours du sang.

En réalité, les actions étendues de raccourcissement et d'allongement sont réglées par tout ce qui est élastique et musculaire longitudinal dans le vaisseau; mais il est incontestable que les formations majeures, les plus générales de cet ordre, sont localisées dans l'adventice, couche de résistance à la distension, de glissement et d'adaptation aux variations de longueur.

## VI. — VUE GÉNÉRALE ET RÉSUMÉ

On a vu que les parois vasculaires ont des propriétés notablement différentes. Il est évident que les parois d'une aorte ou d'une artère radiale se comportent d'une manière différente de celles d'une veine jugulaire ou d'une saphène. Même dans les artères ou dans les veines, les groupes particuliers ont une valeur histophysiologique très différente.

On peut résumer en quelques lignes la valeur propre de chaque type de vaisseau, étant entendu qu'il existe des transitions d'un type à l'autre lorsque les vaisseaux se font suite dans l'arbre vasculaire.

*Parois artérielles élastiques.* — Elles sont fermes, extensibles et rétractiles, faiblement contractiles. La lumière vasculaire reste toujours béante.

*Parois artérielles musculaires.* — Elles sont fermes, modérément extensibles et rétractiles, mais fortement contractiles. Elles peuvent réaliser l'effacement presque complet de la lumière vasculaire.

*Parois veineuses fibreuses.* — Elles sont inextensibles, non rétractiles, mais déformables; la lumière vasculaire peut s'effacer par aplatissement, sauf le cas de liaison solide de la paroi avec des tissus voisins non mobiles.

*Parois veineuses fibro-élastiques.* — Elles sont peu extensibles, faiblement rétractiles, peu contractiles, mais déformables. Là encore, la

lumière vasculaire peut s'effacer relativement par aplatissement du vaisseau.

*Parois veineuses musclées.* — Elles sont relativement fermes, plus ou moins extensibles, suivant que l'armature conjonctive est du type conjonctif ordinaire ou du type fibreux. Elles sont élastiques, rétractiles et contractiles. La lumière vasculaire peut s'effacer par retrait suivant tous les diamètres.

Ces propriétés sont envisagées par rapport aux variations de diamètre du vaisseau considéré qui sont les plus fréquentes et les plus accentuées. Il est cependant un certain nombre de vaisseaux dont les variations de longueur ne sont pas négligeables. Sans entrer dans l'étude de détail de la locomotion artérielle, par exemple au moment du passage de l'onde pulsatile, on comprend que les mouvements étendus de la tête et des membres impriment à certains vaisseaux (jugulaires, veines et artères du bras et de la jambe) des mouvements d'allongement et de raccourcissement notables.

Sauf le cas des veines fibreuses pures, pratiquement inextensibles, toutes les autres parois peuvent s'allonger ou se raccourcir suffisamment pour satisfaire aux variations de longueur sans se plier ou se contourner. Elles sont donc extensibles et rétractiles dans le sens longitudinal.



On voit donc que toutes les parois vasculaires sont élastiques, à l'exception de celles des veines fibreuses pures. Ce qui montre l'importance primordiale de cette propriété pour le jeu normal du vaisseau en fonction des conditions circulatoires.

Le tissu élastique, grâce à sa disposition particulière en réseau ou en lames, confère à la paroi vasculaire un degré plus ou moins grand de fermeté, de tenue générale et de cohésion entre ses différentes parties. Mais l'élasticité ne s'exerce qu'autant qu'elle est sollicitée par des actions qui déforment la paroi par extension. Celle-ci répond alors par une force de retrait élastique correspondant. Cette propriété passive, qui récupère des forces vives préexistantes, ne nécessite aucune dépense supplémentaire d'énergie.

Les actions déformantes peuvent s'exercer dans le sens longitudinal ou dans le sens diamétral; ces dernières sont de beaucoup les plus importantes à considérer dans la mécanique circulatoire. Elles peuvent avoir comme origine, soit la pression intra-vasculaire due à l'ondée sanguine (artère), soit la pression due à la pesanteur de la masse sanguine (veines de l'étage inférieur). Le tissu élastique contrebalance exactement ces

pressions; mais, spécialement dans le cas de la pression variable systolique, la tension élastique présente des variations en concordance immédiate avec les variations de pression. Au total, il y a dilatation vasculaire qui adapte incessamment le contenant au contenu, et maintien d'une force de contre-pression qui assure la permanence de la pression sanguine, tend à régulariser l'intermittence de la propulsion systolique et provoque l'écoulement du sang.

Dans les veines, les conditions sont différentes, le tissu élastique est maintenu dans un état de tension permanente peu variable, qui contrebalance exactement la pression intra-veineuse, dans laquelle on doit comprendre le poids de la colonne sanguine au-dessus du point considéré. On s'explique alors l'absence ou la faiblesse relative des formations élastiques dans les veines supra-cardiaques et leur importance dans les veines infra-cardiaques.

Mais il n'existe pas de parois vasculaires purement élastiques, il y a toujours association avec du tissu fibreux ou du tissu conjonctif et musculaire à la fois.

Le tissu musculaire des parois vasculaires se présente sous deux types différents :

1° Il est discret et réparti dans la media entre des plans conjonctivo-élastiques manifestement prédominants (artères élastiques).

2° Il forme des nappes continues, plus ou moins fortes et complexes, réparties entre un système élastique interne (limitante interne et réseaux de l'intima) et un système élastique externe (limitante externe et réseau de l'adventice).

Dans le premier cas, il est manifestement insuffisant pour provoquer, par sa contraction, de fortes variations de calibre, peu compatibles avec la réception intermittente d'une notable quantité de sang. Il agit par sa tonicité d'une part, et ajoute son action à celle des formations élastiques, et sa contractilité ne s'exerce que dans des cas exceptionnels de diminution de la masse sanguine, sans entraîner une réduction très importante du calibre.

Dans le second cas, la tonicité agit également pour renforcer l'effet du tissu élastique, sa contractilité peut entraîner d'importantes variations de calibre qui, grâce à la présence d'un système élastique interne, se répartissent également sur tout le pourtour du vaisseau et ne provoquent pas de déformations trop irrégulières de la lumière, ni des plissements localisés de l'endartère ou de l'endoveine. Dans ces conditions, le système élastique externe suit passivement les mouvements de retrait ou d'expansion de la paroi.

Au total, le muscle renforce les actions de retrait élastique de la paroi. C'est un agent actif surajouté à l'agent élastique passif, il provoque des



actions locales sur la paroi, indépendantes de la pression sanguine ; il est même capable de faire varier cette pression.

En résumé, on voit que les formations élastiques ont, d'abord, un rôle très général d'adaptation passive du volume total de l'appareil vasculaire au volume de la masse sanguine. La force de retrait élastique des formations élastiques des parois crée un état permanent de pression sur l'ensemble de la masse sanguine. De ce fait, s'il se produit une dépression locale, comme dans les cas d'une diastole, toute la pression élastique chassera le sang en direction de la zone de dépression.

Un rôle très général également du tissu élastique est celui de régularisation du cours du sang et d'amélioration du débit en réalisant des tuyaux élastiques.

Ces fonctions élastiques sont tellement générales qu'elles suffisent à expliquer, avec le jeu de la systole cardiaque, une circulation rationnelle déjà assez parfaite.

Il est certain qu'ici comme ailleurs (ligaments élastiques), ce tissu apparaît comme un dispositif économique des forces, par ses propriétés mêmes.

Il apparaît aussi que l'appareil musculaire est un dispositif surajouté, là seulement où il est utile, et par conséquent contingent, agissant, dans les artères comme dans les veines, en liaison avec l'armature élastique.

Ce rôle accessoire du tissu musculaire, par rapport à celui du tissu élastique, est tellement évident que ce tissu manque ou se réduit à très peu de chose dans certaines artères de gros calibre, ou dans des veines dans lesquelles la pesanteur suffit à assurer la circulation de retour.

En règle générale, dans les artères, le muscle lisse est d'autant plus important et d'autant plus efficace qu'on se rapproche des vaisseaux de petit calibre. Cette répartition du muscle est en rapport, comme on l'a vu, avec les conditions particulières des circulations régionales et locales, la régulation devant être d'autant plus précise que les vaisseaux commandent un territoire plus limité (muscles actifs ou inactifs, glandes au repos ou en sécrétion, territoires glandulaires au repos ou en activité).

De même, au niveau des veines, les variations sont encore plus sensibles. En regard des territoires dépourvus de muscle, il en existe d'autres où les conditions de la circulation de retour entraînent un développement considérable et une complexité plus grande des couches musculaires. C'est ainsi qu'on doit interpréter l'abondance et la complexité des tissus musculaires de la région infra-cardiaque du corps.

Si l'on peut conclure que les structures des parois vasculaires paraissent adaptées, en des points différents, à des conditions circulatoires différentes elles aussi, on conçoit que ce sont ces conditions générales et locales qui ont déterminé l'apparition de ces structures variées. Ce

rôle mécanogénétique, mis en lumière au point de vue physiologique et pathologique par les travaux de W. Roux, Marchand, Argaud, n'est pas du domaine de ce rapport.

(Laboratoire d'Anatomie générale et d'Histologie  
de la Faculté de Médecine de Bordeaux.)

### BIBLIOGRAPHIE

Pour ne pas surcharger cette liste bibliographique, nous n'indiquons ci-dessous que quelques travaux fondamentaux ayant trait à notre sujet, quelques autres dont l'intérêt est grand ou d'actualité, bien qu'à côté du sujet, et quelques-uns de ceux qui ont précédé l'établissement de ce rapport. Dans la plupart, on trouvera des listes bibliographiques assez complètes pour orienter les recherches soit sur la structure, soit sur l'histomécanique, soit sur l'histophysiologie. Il nous a paru inutile de répéter ces listes dont quelques-unes sont très complètes.

- ACCROYER : « Sur le mécanisme des adaptations fonctionnelles de structure dans les artères. » (*Thèse de Médecine*, Lyon, 1923-24.)
- ARGAUD : « Recherches sur la structure des artères chez l'homme. » (*Thèse de Médecine*, Toulouse, 1903.)
- ID. : « Recherches sur l'histotopographie des parois artérielles chez les Mollusques et les Vertébrés. » (*Journ. de l'Anat. et Phys. norm. et pathol.*, 44<sup>e</sup> et 45<sup>e</sup> années, 1908-1909.)
- BARDELEBEN : « Ueber den Bau der Arterienwand. » (*Sitzungsb. d. Jenaische Gesellsch. f. Med. und Naturwiss.*, 10 mai 1878 ; *Suppl. Hefte z. Jenaische Zeitsch. f. Naturw.*, Bd. 12, Jenna, 1879.)
- BENNINGHOFF (A.) : « Ueber die Beziehungen zwischen elastischen Gerüst und glatter Muskulatur in der Arterienwand und ihre funktionelle Bedeutung. » (*Zeitschr. f. Zellforsch. u. mik. Anat.*, Bd. 6, H. 3, pp. 348-396, 1927.)
- DESS (BYRD-MARIE) : « On the fenestrated Membran of Henle. » (*Anatom. Record.*, 26, n° 2, septembre 1923, pp. 161-168.)
- DUBREUIL (G.) : « Parois veineuses de l'homme, Histologie et Histophysiologie. » (*C. R. de l'Assoc. des Anatomistes*, 23<sup>e</sup> Réunion Prague, 1928.)
- ID. : « Signification et valeur de la média et des tissus élastiques et musculaires des parois artérielles. » (*Arch. d'Anat. microsc.*, t. XXV, 1929.)
- DUBREUIL (G.), LACOSTE (A.), PAYARD, ESCUDIER-DONNADIEU et MARGAT : Diverses notes sur la « structure et l'histophysiologie des artères et des veines », in *C. R. Soc. de Biol.*, 1926, 27, 28, 29 et 1930.
- ESCUDIER-DONNADIEU : « Structure, classification et histophysiologie des artères de l'homme. » (*Thèse de Médecine*, Bordeaux, 1928-1929.)
- HWILIWITZKAJA (M.-T.) : « Ueber Elastizität, Kontraktilität und Volumen der menschlichen Leichenaorta. » (*Wirohow's Arch. f. path. Anat. u. Phys.*, Bd. 261, H. 2, pp. 543-564, 1926.)
- KNOGH (AUG.) : « The supply of oxygen to the tissues and the regulation of the capillary circulation. » (*The Journ. of Physiol.*, t. 52, pp. 457-474, 1918-1919.)
- ID. : « The number and distribution of capillaries in muscles with calculation

of the oxygen pressure head necessary for supplying the tissue. » (*The Journ. of Physiol.*, t. 52, pp. 409-415, 1918-1919.)

Id. : « Studies on the capillarmotor mechanism... » (*The Journ. of Physiol.*, t. 53, pp. 399-419, 1919-1920.)

Id. : « Studies on the Physiology of capillaries. » (*The Journ. of Physiol.*, t. 55, pp. 412-422, 1921.)

MARGAT : « Développement des parois artérielles de l'homme. » (*Thèse de Médecine*, Bordeaux, 1930-31.)

PAYARD : « Structure, classification et histophysiologie des veines de l'homme. » (*Thèse de Médecine*, Bordeaux, 1926.)

ROUX : « Ueber die Verzweigungen der Blutgefäße des Menschen. » (*Jenaische Zeitsch. f. Naturw.*, Bd. 12, 1878.)

SCHIEFFERDECKER : « Ueber den Bau der Wandung der Blutgefäße. » (*Sitzungsber. d. Niederrhein. Gesellsch. f. Naturw. u. Heilk.*, Bonn, 1896.)

THOMA (R.) : « Ueber die Histomechanik des Gefäßsystems und die Pathogenese der Angiosklerose. » (*Wirchow's Arch.*, Bd. 204, pp. 1-74, 1911.)

#### DISCUSSION DU RAPPORT

*M. F. Kiss* (Szeged). — J'ai examiné la morphologie de toutes les artères et veines du corps humain. Voici brièvement ce que j'ai observé. J'ai constaté une adaptation absolue des vaisseaux à leurs fonctions et à leurs relations topographiques. Les artères de la langue, par exemple, sont exposées à une elongation, aussi ont-elles constamment des fibres musculaires longitudinales pour assurer leur rétraction. La structure spéciale des vaisseaux intracrâniens et intraabdominaux s'explique par la pression existant dans ces cavités.

Les artères (artère vertébrale ou carotide interne) qui passent de la région cervicale dans la cavité intracrânienne (places très différentes) sont le siège d'une transformation fondamentale.

D'une façon générale, il y a un antagonisme morphologique constant entre les éléments musculaires et élastiques.

Les éléments musculaires et élastiques sont ensemble en antagonisme à la pression sanguine.

Enfin, je n'ai jamais observé de fibres musculaires ou d'autres dispositions morphologiques assurant la dilatation des vaisseaux. Celle-ci résulte du relâchement des éléments musculaires.

*M. Grynfeldt* (Montpellier). — Je tiens à souligner l'importance des recherches du professeur Dubreuil dans lesquelles les physiologistes trouveront un ensemble imposant de faits concrets et précis susceptibles de leur fournir un point de départ solide pour élucider divers problèmes que suscite l'hydrodynamique de la circulation. Mon intention n'est pas de discuter les conclusions générales de cet important rapport, qui me paraissent solidement étayées. Je veux me contenter d'insister ici sur quelques faits relatifs à la structure de l'*adventice*, qui est si intéressante pour les anatomo-pathologistes, puisque c'est elle qui fournit, en somme, les éléments primordiaux des réactions inflammatoires de la paroi des vaisseaux. J'attire l'attention sur un dispositif important à

connaître de cette tunique externe : ce sont les systèmes de fibres lisses longitudinales qui se groupent en faisceaux, parfois très puissants, autour de la média des artères et des veines. Ces faisceaux ne forment pas une tunique continue, mais se groupent en couronne dans la partie marginale de l'adventice, plus ou moins espacés les uns des autres, séparés en général de la média par une zone conjonctive dépourvue de muscles.

L'existence des fibres musculaires lisses longitudinales de l'adventice est connue depuis bien longtemps (Remak, Koelliker, Grünstein, Eberth, Stilling...). Mais les auteurs n'ont pas assez insisté, semble-t-il, sur leur mode de répartition. Laissant de côté, ici, l'importance de ces éléments au point de vue physiologique, je tiens, à l'aide de quelques clichés microphotographiques, à préciser la disposition de ces fibres lisses longitudinales dans l'adventice des vaisseaux du ligament large de la femme. Il faut remarquer combien la connaissance de ces images est intéressante si l'on veut interpréter la valeur morphologique exacte de certaines néoformations inflammatoires, résultant de l'hyperplasie des adventices, comme j'en ai publié un exemple en 1927, dans le *Bulletin de l'Association française pour l'étude du Cancer*.

M. Verne (Paris). — Je tiens à dire à Monsieur le professeur Dubreuil avec quel intérêt et quel profit nous avons écouté son beau rapport. Ce rapport est l'aboutissant des remarquables travaux qui ont été faits depuis quelques années au Laboratoire d'Histologie de Bordeaux par M. Dubreuil et ses collaborateurs.

La classification des veines présentée par M. Dubreuil est appelée à rendre, au point de vue didactique, de grands services.

M. Dubreuil a insisté sur les variations morphologiques des tuniques vasculaires. Je voudrais me permettre d'attirer l'attention sur les variations d'ordre histochimique, en examinant sous cet aspect un des éléments essentiels qui entre dans la constitution des tuniques vasculaires, le tissu élastique.

En utilisant une technique préconisée par Feulgen et basée sur l'emploi de l'acide fuchsine-sulfureux, j'ai pu montrer qu'au cours du métabolisme de différents corps gras et lipides, on voyait se former un composé aldéhydique dont on peut artificiellement provoquer l'apparition par oxydation (1). Le tissu élastique se montre fréquemment imprégné de ce composé aldéhydique qui présente même à son niveau une résistance particulièrement grande. Or, si l'on étudie à ce point de vue les différents vaisseaux, on constate de grandes différences dans le comportement vis-à-vis de la réaction aldéhydique de leurs constituants élastiques. Il y a également de grandes différences d'un mammifère à l'autre, ainsi que Voss l'a remarqué. Dans les parois artérielles, la réaction est à peu près constante, à l'exception des artérioles pulmonaires. A l'état normal, la réaction est négative dans les parois veineuses. Ceci a une certaine importance au point de vue anatomo-pathologique, car, dans des recherches sur l'athérome expérimental, nous avons constaté avec Léon Binet que les zones de dépôt calcaire avaient pour point de départ des portions élastiques des tuniques artérielles fortement

(1) VERNE (JEAN) : *Ann. Physiol. et Phys.-Chimie-Biol.*, t. V, 1929.

imprégnées de lipoides, comme Collazo l'avait déjà signalé, et donnant énergiquement la réaction aldéhydique.

Ces quelques faits montrent qu'à côté des facteurs mécaniques, il y a lieu de tenir compte des facteurs chimiques dans les phénomènes qui président à l'histogénèse des parois vasculaires. Les conditions histochimiques sont différentes suivant les vaisseaux et les régions. Comme l'a dit H. Voss, les membranes élastiques n'ont pas seulement une signification mécanique, mais aussi une signification physico-chimique.

Au sujet de la genèse des éléments élastiques dans les vaisseaux, je me permets de signaler ici que des travaux actuellement entrepris dans mon laboratoire, par mon collaborateur et ami Odiette, nous permettent de penser que ce sont des cellules que l'on peut vraiment qualifier d'élastoblastes qui président *in vitro* à la différenciation des premières fibres élastiques.

Enfin, je rappelle qu'avec Léon Binet nous avons étudié le comportement des veines à la suite de leur oblitération expérimentale. On assiste, au cours de leur involution, à la dédifférenciation successive des éléments histologiques constituant leurs parois. Les fibres musculaires lisses que M. Dubreuil a montré être les dernières à se différencier sont les premières à disparaître. Les fibres élastiques au contraire persistent fort longtemps. On les retrouve même après deux mois avec leurs caractères de colorabilité spécifique.

M. Pierre P. Ravault (Lyon). — Les recherches que je poursuis depuis plus de six ans, dans le domaine de la pathologie artérielle, m'ont conduit à étudier plus spécialement la répartition et les mutations diverses des substances calcaires au sein de la paroi artérielle.

Dans ce but, j'ai utilisé non seulement les méthodes usuelles de coloration sur coupes, mais aussi la technique de la micro-incinération préconisée par mon maître A. Policard. Il s'agit, comme on le sait, d'une calcination au rouge sombre de coupes préparées avec certaines précautions, et qui convertit en cendres faciles à étudier et à localiser la totalité des sels de chaux contenus dans la coupe, qu'il s'agisse de précipités insolubles ou de dépôts inapparents. A vrai dire, les cendres ainsi obtenues contiennent, à côté de la chaux, une faible quantité de magnésie et même un peu de silice. Aussi est-il plus juste de désigner les résidus de cette calcination sous le terme assez général de substances calcaires.

Je ne donne ici que l'essentiel de mes constatations, renvoyant pour le détail à mes publications antérieures (voir, entre autres : *Bull. Hist. appl.*, 1928, 5, I, et 1929, 6, II ; *C. R. Soc. Biol.*, 21 novembre 1927, 20 février 1928, 9 juillet 1928).

I. — A L'ÉTAT NORMAL. — La paroi artérielle est le siège d'une *imprégnation calcaire*, invisible sur les coupes colorées par les méthodes habituelles, mais facile à mettre en évidence par la micro-incinération. Cela s'explique non seulement par la quantité peu importante de ces sels de chaux, mais aussi parce qu'ils sont dissous dans les liquides interstitiels ou incorporés à des matières organiques.

Au reste, cette imprégnation calcaire diffère notablement, selon le type morphologique du vaisseau examiné :

a) Dans l'aorte, étudiée sur des coupes transversales, elle se présente sous forme d'un ruban ininterrompu de cendres, allant d'une extrémité de la coupe

à l'autre, occupant le milieu de la tunique moyenne, et dont l'axe central reste à peu près à égale distance de l'intima et de l'adventice. J'ai désigné cet aspect sous le nom de « bande mésartérielle d'imprégnation calcaire ». Cette imprégnation calcaire qui occupe les couches moyennes de la media est d'autant plus accentuée que l'on s'approche davantage du cœur. Elle semble plus accusée dans les aortes séniles que dans les aortes juvéniles.

b) Dans les grosses artères élastiques, le ruban de cendres s'observe avec la même topographie par rapport aux trois tuniques. Mais très rapidement, quand on s'éloigne de l'aorte, il se résout en des traînées discontinues qui ont à peu près disparu au niveau des humérales et des fémorales.

c) Quant aux artères de plus petit calibre, artères musculaires et artérioles, elles sont normalement dépourvues de sels de chaux en quantité appréciable.

Comment expliquer la présence de substances calcaires dans la média des artères élastiques et leur absence au niveau des artères musculaires ? Il suffit de se reporter aux conditions de nutrition des parois artérielles. On sait, depuis les expériences de Petroff, Anitschkoff, Bruning, Lange, que la paroi artérielle reçoit sa lymphe interstitielle nourricière de deux sources différentes : d'une part, de la lumière du vaisseau, d'où naît un courant centrifuge, qui traverse par inhibition l'intima et les couches les plus profondes de la media — d'autre part, des vasa vasorum qui donnent lieu à un courant centripète pénétrant de l'adventice dans les assises externes de la mésartère. A la rencontre de ces deux courants existe une zone à circulation ralentie et imparfaite et qui correspond aux assises moyennes de la media. C'est précisément dans cette zone que tendent à s'accumuler les substances calcaires, comme dans tout territoire où la circulation interstitielle est ralentie et où les échanges tissulaires sont moins actifs.

Or, ces conditions très spéciales de nutrition sont réalisées au plus haut point dans l'aorte et les grosses artères élastiques : la circulation nourricière intrapariétale y est contrariée non seulement par l'épaisseur plus grande de la paroi, mais encore par la barrière que constituent les manchons élastiques imbriqués les uns dans les autres ; on conçoit que, dans de tels vaisseaux, la nutrition ne soit pas parfaite dans les couches moyennes de la mésartère et qu'une bande d'imprégnation calcaire en soit le témoignage. Il est vrai que ces conditions défavorables sont en partie contrebalancées par la pression sanguine élevée qui règne dans la lumière vasculaire, et par la pénétration d'un certain nombre de vasa vasorum dans les assises les plus externes de la media (cette disposition est la règle dans l'aorte). Toutes différentes sont les modalités de la nutrition dans les artères de calibre plus petit et, en particulier, dans les artères musculaires : ici, l'imbibition des liquides nutritifs se fait plus facilement à travers des tuniques dont l'armature élastique est réduite à peu de chose. Ainsi, la paroi des artères du type musculaire est dans l'ensemble plus librement et plus régulièrement irriguée que celle des artères du type élastique, si bien que les sels de chaux ne sauraient s'y accumuler dans une zone d'élection.

Je ne saurais trop insister sur cette inégalité de répartition des substances calcaires dans les grosses et dans les petites artères ; elle est l'indice pour les unes et les autres d'un mode de nutrition différent. Et cette donnée histophysiologique doit être présente à l'esprit lorsqu'il s'agit d'interpréter les diverses réactions histopathologiques des vaisseaux.

Une question reste à résoudre, à laquelle il est malaisé de répondre avec précision : quel est le support histologique des substances calcaires dans la media des gros vaisseaux ? Sont-elles fixées sur les lames élastiques elles-mêmes, ou sont-elles renfermées dans la substance fondamentale interlamellaire, à l'état de sels minéraux dissous dans le plasma ou de combinaisons protéiques ? Nos recherches ne nous ont pas permis de conclure dans un sens ou dans l'autre. Néanmoins, si on s'en rapporte à l'histologie normale et aux données de l'histologie pathologique, il est vraisemblable que cette imprégnation est diffuse, c'est-à-dire porte à la fois sur les lames élastiques et sur la substance interlamellaire.



II. — A L'ÉTAT PATHOLOGIQUE, les mutations du calcaire dans les parois artérielles peuvent se faire dans deux sens différents : tantôt il y aura décalcification, tantôt surcharge calcaire susceptible d'aboutir à la précipitation de sels insolubles.

1° Les *processus de décalcification*, d'après ce qui a été dit plus haut, ne sauraient s'exercer que sur les artères normalement imprégnées de substances calcaires, à savoir l'aorte et les grosses artères élastiques. Il en est ainsi lorsque ces vaisseaux sont atteints de processus inflammatoires, quelle qu'en soit la cause, pourvu toutefois qu'il s'agisse de lésions jeunes, en pleine activité. L'inflammation vasculaire active provoque, en effet, une hypervascularisation de la paroi au niveau des régions atteintes, hypervascularisation dont la distension des vasa vasorum est le témoin fréquent : par ce mécanisme, elle entraîne une décalcification plus ou moins marquée de la bande mésartérielle d'imprégnation calcaire. Celle-ci perd de sa densité et s'amincit au point de subir une interruption complète. Ces territoires décalcifiés de la média répondent en dedans à une zone d'accroissement du tissu d'endartérite, en dehors à la zone de pénétration des capillaires venus de l'adventice. Le phénomène est constant et très net au niveau des plaques d'endartérite jeune, au stade hyperplasique. Il est encore bien plus marqué lorsqu'il s'agit de panaortites, telles qu'on les rencontre dans les aortites syphilitiques (plaques gélatiniformes ou fibroïdes). Dans ce cas, la décalcification est extrêmement intense et diffuse; elle correspond d'ailleurs à l'envahissement de la tunique moyenne par des néovaisseaux venus de l'adventice (Tripiet) et par des foyers inflammatoires à lymphocytes ou à plasmocytes.

2° Les *processus de calcification* peuvent intéresser tous les types morphologiques d'artères, des plus volumineuses aux artérioles. Ils réalisent tous les degrés, depuis la simple surcharge inapparente en sels de chaux, que seule révèle la micro-incinération, jusqu'aux précipités insolubles désignés couramment sous le nom de dépôts athéromateux. A vrai dire, mes recherches m'ont conduit à admettre que parmi les précipitations calcaires des parois artérielles, il faut distinguer deux variétés différentes : les calcifications post-inflammatoires et les calcifications électives de la tunique moyenne, « reine Mediaverkalkung » de Mönckeberg, ou encore media-calcose.

Dans les calcifications post-inflammatoires le dépôt calcaire est un phénomène histologique surajouté, au cours de l'évolution d'une inflammation artérielle chronique, quelles qu'en soient la cause et la localisation. Le précipité calcaire, généralement associé à des corps gras et des lipoides (cholestérine) occupe ordinairement la partie profonde des bourrelets d'endartérite, au contact de la média, et constitue le centre d'un tissu fibroïde, avasculaire et pauvre en cellules. Il est le témoin d'un ralentissement de la nutrition des tissus : néoformés, d'une diminution de leur vascularisation et de leur vitalité. Il est donc l'apanage des lésions déjà anciennes ayant perdu tout ou partie de leur potentiel évolutif. S'il n'indique pas, par sa présence, la guérison du processus artériel que dans son ensemble, tout au moins il témoigne, là où on le rencontre, d'un certain vieillissement et d'une atténuation relative des lésions. Il est curieux de noter que les artérites qui, à leur stade jeune, décalcifient la paroi artérielle, provoquent plus tard des dépôts athéromateux, quand l'activité du processus inflammatoire s'est épuisée et aussi quand certaines conditions liées au terrain (âge, modifications humorales) viennent apporter de nouvelles conditions favorables à la calcification.

Quant à la calcification élective de la tunique moyenne (reine Mediaverkalkung de Mönckeberg, media-calcose), très fréquente dans les artères de moyen calibre et dans les artères musculaires, plus rare ailleurs, c'est, je crois, quelque chose de bien différent. La meilleure preuve en est qu'à côté des cas complexes où la chaux apparaît dans un vaisseau profondément bouleversé, elle peut précipiter dans des segments artériels à peu près intacts en apparence et même dans des points de la média qui paraissent indemnes de toute inflammation antérieure. Ici, plus de décalcification préalable par hypervascularisation phlegma-

sique. D'emblée, les sels de chaux s'accumulent en pleine media, dans ses couches moyennes ou internes, pour aboutir en fin de compte à des incrustations calcaires souvent fort étendues. J'ai insisté ailleurs sur les raisons qui me font considérer cette forme de calcification comme autonome et distincte de la précédente, et voir en elle un trouble particulier de la nutrition de la paroi artérielle, une dystrophie de cette paroi. A ce propos, l'analogie est frappante entre cette media-calcaire spontanée de l'homme et les lésions expérimentales obtenues chez le lapin par l'adrénaline et l'ergostérine irradiée. Les unes et les autres sont l'expression d'un trouble qui se passe précisément au sein de la media, de préférence dans la zone à circulation interstitielle ralentie, dont il a déjà été question, véritable lieu de moindre résistance de la paroi du vaisseau.

Telles sont, schématiquement esquissées, les diverses mutations calcaires qui s'effectuent dans les tuniques artérielles sous l'influence des causes pathologiques. Quel qu'en soit le sens, elles obéissent aux lois qui président à l'histophysiologie normale de l'artère : la disparition dans telle zone des sels calcaires correspond à une accentuation des échanges circulatoires, la surcharge calcaire en telle autre est le reflet d'une insuffisance plus ou moins marquée de la nutrition intime des tissus.

M. G. Delater (Paris). — Je ne considérerai pour ma part que les voies de retour du sang vers le cœur; et, m'appuyant sur des observations histologiques, physiologiques et cliniques, je tenterai quelques critiques et quelques hypothèses sur un problème assez peu approfondi jusqu'à ces dernières années, mais qui sollicite depuis peu l'attention des chercheurs : celui de la *mobilisation du sang* dans les veines. Vous m'excuserez si je m'écarte parfois du terrain histologique, assigné par le titre de notre rapport.

Si l'on excepte les gros collecteurs des deux systèmes caves, — de la racine des membres jusqu'au cœur, — on se trouve porté à réfléchir sur la constatation suivante : partout les voies de retour sont larges et multiples, tandis que les voies d'apport, au contraire, sont étroites et rares : aux membres, deux, trois, quatre veines côtoient les artères dans leurs trajets intermusculaires et s'envoient d'innombrables anastomoses ; à ce système profond s'ajoute un réseau superficiel dont la riche arborisation, depuis les fines veinules intracapillaires jusqu'aux troncs collecteurs, reste parallèle aux téguments, ne s'enfonçant pas au delà de l'hypoderme ; — il n'a pas d'équivalent artériel. — Dans l'abdomen, une volumineuse canalisation porte, puis sus-hépatique, complète le drainage ilio-cave, solidarisant les réservoirs septiques et toxiques du tractus intestinal avec leur filtre naturel, le foie; et, jusque dans les interstices conjonctifs des organes thoraco-abdominaux, les coupes révèlent ce même contraste entre le nombre et la largeur des veines d'une part, l'étroitesse et la rareté des artères de l'autre.

On explique, par ce contraste des calibres entre les voies d'apport et les voies d'enlèvement, la différence des vitesses du parcours sanguin dans celles-ci et dans celles-là. Tandis que, dans les grosses artères, la vitesse est de 20 centimètres par seconde en moyenne, elle dépasse peu 10 centimètres dans les grosses veines. De moitié inférieure à la vitesse du sang artériel, plus faible à la périphérie où le sang est plus étalé dans des veines plus nombreuses, cette vitesse, cependant encore importante, est imposée par la nécessité d'équilibrer les départs artériels après chaque systole par des arrivées égales dans des veines plus larges.

Le moteur ventriculaire, qui mobilise le sang dans les artères, suffit-il à le mobiliser aussi dans les veines pour satisfaire à cet équilibre nécessaire, ou d'autres agents de mobilisation interviennent-ils encore?

### I. — Mobilisation du sang veineux. Critique des hypothèses classiques.

La traversée des capillaires est à la fois un barrage, tellement est petit le calibre de ses canaux, et un bassin d'amortissement, tellement ils sont innombrablement étalés; la masse sanguine se trouve donc privée de toute impulsion systolique et soumise seulement à la poussée régulière, mais faible, des arrivées nouvelles. Les confluences de retour s'ouvrent, il est vrai, largement, diminuant par un lit assez étale la résistance aux compressions qui viennent de l'arrière. Mais cette force amortie, éteinte en quelque sorte, est insuffisante à mobiliser le sang à une vitesse répondant aux exigences du moteur ventriculaire. La « vis a tergo » doit avoir de puissants auxiliaires...

Les classiques invoquent l'appoint de pressions latérales exercées par la contraction des muscles locomoteurs et d'aspirations dues aux rythmes du cœur et de la respiration.

Et en effet, dans les membres, quand leurs extrémités sont déclivées, dans les vaisseaux abdominaux en position verticale, comment cette poussée sans vigueur par les arrivées capillaires, comment ce départ dans de larges voies veineuses suffiraient-ils à expliquer une progression qui doit se faire contre la résistance de la pesanteur? Cette dernière est considérable au bas de la colonne liquide dressée chez l'homme des pieds jusqu'au cœur.

De place en place, des valvules paraissent bien avoir pour but d'empêcher le reflux et de constituer comme autant d'échelons sur lesquels le sang, dans son ascension verticale, prend appui. Mais on sait que la veine porte en est dépourvue; et, par contre, il en existe dans les veines de la face et du cou, dont le contenu n'aurait cependant qu'à se laisser glisser selon les lois de la pesanteur. Leur présence a donc une autre raison que la « vis a tergo » classique.

Quelle est l'efficacité propulsive de la contraction des muscles locomoteurs, dont les effets sur le contenu du réseau veineux profond des membres pourraient être précisément canalisés vers le cœur par la présence de ces valvules? Quand ils se contractent brièvement, les muscles écrasent les mailles de ce réseau et l'expriment comme une éponge en chassant en effet le sang vers le cœur grâce aux valvules: renfort circulatoire incontestable et qui explique le soulagement qu'éprouvent à marcher les malades atteints de varices. Mais la circulation ne peut être liée à la répétition des contractions musculaires! Elle se poursuit au repos! Et peut-on admettre que, dans la position verticale, elle soit interrompue avec l'arrêt de la marche? Il devrait en être ainsi puisque les muscles demeurent immobilisés dans le même état de contraction, au lieu d'être soumis au jeu des alternances rythmées de l'effort et du repos. Et pourtant, le sang circule de façon continue dans les veines.

Les forces d'aspiration de la décontraction ventriculaire et de l'ouverture thoracique dans l'inspiration exercent au contraire un effet plus régulier. Elles provoquent en effet un appel sanguin dans les plus grosses veines, où on peut l'enregistrer, à la jugulaire par exemple, sous l'aspect de faibles dépressions accusées par le tracé sphygmographique. Mais cet appel n'est déjà plus reconnaissable sur les tracés pris à faible distance du cœur (pli du coude); et, en amont de la veine cave inférieure, il est neutralisé par la compression des anses intestinales qui, dans l'inspiration, écrasées par la descente diaphragmatique, favorisent bien une propulsion discrète des masses sanguines situées en aval, vers le cœur, mais immobilisent celles qui se trouvent en amont, dans les membres inférieurs.

D'ailleurs, pour imprimer à la masse liquide contenue dans les veines la vitesse qui l'anime et l'équilibrer avec celle de la circulation artérielle, l'appel devrait se trouver puissant; il devrait se manifester sur une courbe du pouls veineux avec une brutalité correspondant à celle des tracés artériels, influencée

par la brusquerie des décontractions ventriculaires, — et les parois flasques des veines ne sauraient lui résister : elles s'aplatiraient à chaque aspiration. — La constitution histologique des veines, que nous préciserons plus loin, avec la faible proportion de leurs éléments élastiques, ne leur permet pas en effet de résister à une aspiration vigoureuse. Elle explique par contre l'aspect particulier que prennent les canaux veineux sur les coupes histologiques : ils ne restent pas béants et cylindriques comme les canaux artériels, mais leurs parois se sont rejointes parce que la contraction toujours un peu fantaisiste de leur tunique musculaire, très développée, n'est pas dirigée par l'armature élastique qui fait aux artères comme un squelette. L'active contractilité, comme la faible élasticité, aident également à comprendre pourquoi une veine sectionnée dans une plaie saigne moins qu'une artère. *L'effet des aspirations cardiaque et thoracique sur la circulation de retour ne peut donc être que très faible, tant est précaire la résistance que peuvent leur opposer les parois veineuses.*

## II. — Présomptions en faveur d'une activité personnelle de la paroi veineuse.

La seule réflexion nous amène donc à penser qu'intervient une force propulsive, une « chasse sanguine », qui contribue à rétablir l'équilibre dynamique entre ce retour veineux et la vitesse du départ artériel ; les valvules serviraient ainsi surtout à en canaliser l'effet vers le cœur.

Déjà, certains auteurs ont hypothétiquement placé le siège de cette chasse dans la paroi des veines : Renault a pensé que certaines sont propulsives ; Huchard a supposé, faisant équilibre au ventricule gauche, un *cœur périphérique artério-veineux*. Récemment, Payard (thèse Bordeaux 1926), a tenté de mettre en parallèle le mécanisme de la contraction pariétale des grosses veines avec celui des contractions du tube digestif, analysé par Bayliss et Stirling. Aucun auteur n'a pu préciser l'emplacement de cette activité, ni même en affirmer l'existence. En fait, s'il se produit une pression centripète sur les voies de retour, elle est due à un mécanisme insaisissable par nos appareils, puisqu'on n'en reconnaît pas l'enregistrement sur le tracé des variations de la pression intraveineuse. Peut-être, s'il intervient une contraction de la paroi, celle-ci se propage-t-elle de fibre à fibre sur le muscle creux : elle ne causerait ainsi aucune modification brusque de pression sur son contenu, mais seulement, parfois, ces fines ondulations du tracé que notre analyse n'a pas encore expliquées. Appliquées au muscle veineux, les méthodes électriques, la chronaxie de Bourguignon ne parviendront-elles pas à la surprendre et à l'analyser bientôt ?

Déjà aujourd'hui, en effet, nous voyons militer en faveur de cette chasse veineuse d'autres présomptions que celles qui peuvent découler des critiques énoncées plus haut sur les hypothèses classiques de la mobilisation du sang veineux : nous allons les exposer ; puis nous dirons la constatation que nous avons faite sur les veinules qui font suite aux capillaires, chez certaines malades atteintes de cyanose locale ; nous croyons avoir observé le mécanisme de cette chasse dans les petits vaisseaux et pouvoir conclure que le cœur périphérique de Huchard existe en effet, mais, cœur « innombrable » étalé à l'origine des arborisations confluentes, il est un cœur veineux.

a) CONSIDÉRATIONS HISTOLOGIQUES. — Si l'on excepte les sinus dremériens, sculptés et immobilisés dans une gangue ostéo-fibreuse, et les veines endocraniennes, lacs situés en haut des pentes circulatoires naturelles et qui se vident automatiquement le long de leurs déclivités, toutes les veines sont armées de fibres musculaires en proportion relativement abondante.

Déjà, au bout du réseau capillaire, l'apparition de fibres lisses caractérise les premiers confluentes veinulaires ; ce sont d'abord des anneaux espacés, unis parfois par des fibres obliques, puis de plus en plus rapprochés ; bientôt ils forment un manchon ininterrompu, qui se renforce au long du vaisseau, mais toujours avec une grande irrégularité et des variations qui portent non seu-

lement sur la hauteur à laquelle on l'examine chez le même sujet et plus encore chez des sujets différents, mais qui portent aussi sur la circonférence d'une même coupe.

D'un bout à l'autre des arborisations veineuses, le tissu musculaire prédomine sur le tissu élastique, en opposition avec les arborisations artérielles, où l'élastique, au contraire, l'emporte sur le musculaire. Ce contraste explique la différence fonctionnelle qui distingue ces vaisseaux. Les artères n'ont à jouer qu'un rôle de conducteurs passifs, susceptibles de se modeler sur les variations de l'ondée systolique; et ce rôle est à peine augmenté d'une activité régulatrice qui consiste à proportionner le calibre du vaisseau à l'apport sanguin nécessaire selon les besoins des tissus ou des organes.

Horizontales ou déclives vers le cœur, les veines ont la tunique musculaire qu'exige leur fonction, elles n'ont généralement qu'une couche musculaire presque toujours circulaire (v. faciale, v. axillaire), exceptionnellement longitudinale, et alors assez rapprochée de l'endoveine pour se trouver former des bandes plus épaisses dans les plissements de la tunique interne provoqués par la rétraction du vaisseau.

Les veines, dont l'effort s'exerce contre la pesanteur, sont armées de deux couches dont l'externe est généralement circulaire (arcades palmaires, v. superficielle de l'avant-bras, veine porte, iliaque interne); ou même de trois couches (poplitée, crurale, saphène interne, iliaque externe), dont la circulaire est incluse entre deux manchons à fibres longitudinales, le plus externe de ces deux manchons se confondant souvent avec l'adventice voisine.

La tunique musculaire des veines du bras mesure de 200 à 460  $\mu$ ; celle des veines de la cuisse est plus épaisse encore, 260 à 560  $\mu$  (selon della Rovere), témoignage du plus grand effort que doivent accomplir les veines du membre inférieur pour vaincre la résistance de la pesanteur.

On pensera peut-être que le muscle de ces veines se développe proportionnellement à cette résistance, par suite d'une hypertonie réactionnelle qui a pour but d'empêcher la dilatation; mécanisme passif en quelque sorte, qui dispenserait d'invoquer le dynamisme d'une chasse active plus vigoureuse. Mais comment expliquer alors que les veines spermatiques, les veines de la verge, les veines utérines, aient une musculature exceptionnellement développée, puisqu'elles subissent relativement peu l'action de la pesanteur? C'est que, entourées de tissu lâche et privées de tout soutien latéral, elles doivent assurer par elles-mêmes l'évacuation de masses sanguines abondantes comme le sont, pour les veines utérines, celles des congestions gravidique et menstruelle. Et comment expliquer, autrement que par son activité personnelle, la triple musculature de la saphène interne et de l'iliaque externe, soustraite à toute assistance apportée par des masses musculaires voisines?

*L'importance de la musculature veineuse et son développement selon les vaisseaux considérés plaident donc en faveur d'un rôle actif joué par celle-ci, dans l'adaptation de la vitesse circulatoire de retour à la rapidité de la vitesse artérielle.*

D'ailleurs, on peut trouver, comme un témoignage de la parenté fonctionnelle des veines et du cœur, une présomption nouvelle en faveur de leur rôle propulseur: seules parmi tous les vaisseaux qui arrivent au cœur ou qui en partent, les portions terminales des deux veines caves sont armées de fibres striées, plus favorables à l'exécution des ordres moteurs.

b) PARALLÈLE AVEC LE SYSTÈME LYMPHATIQUE. — Aussi bien existe-t-il deux exemples de circulation vasculaire fonctionnant par le seul effet des contractions pariétales. Le plus démonstratif est celui qu'offre la circulation lymphatique.

Partis des tissus et des formations lymphoïdes, les capillaires confluent vers des ganglions d'où la lymphe est enlevée par des vaisseaux qui, après d'autres relais ganglionnaires, se rassemblent dans le canal thoracique. Au cours de ces confluences, le contenu de ces vaisseaux ne bénéficie que d'une pression *a retro* insignifiante causée par les liquides qui continuent à filtrer des vaisseaux

sanguins. Et s'il peut exister une aspiration ventriculaire ou thoracique dans les plus grosses voies chylifères de l'abdomen, celle-ci est évidemment supprimée par les barrages ganglionnaires; en amont des ganglions inguinaux par exemple, le contenu des vaisseaux lymphatiques du membre inférieur ne peut être mobilisé, contre la pesanteur en position verticale, que par une activité contractile et propulsive des fibres lisses pariétales dont les valvules nombreuses canalisent les effets vers le cœur : ces fibres se ramassent d'ailleurs quelquefois en ébauches de ventricules lymphatiques.

Cette force existe certainement, et cependant on n'enregistre pas son effet sur le contenu des vaisseaux. Une activité comparable existe sans doute dans les veines, souvent plus musclées encore, aussi insaisissable par nos appareils.

L'autre exemple est donné par la *circulation vitelline*, chez l'embryon des vertébrés : aucune mobilisation cardiaque ne peut être invoquée; seule une contraction vermiforme des parois assure le va-et-vient des réserves nutritives à l'embryon.

c) CONSIDÉRATIONS ANATOMIQUES. — La présence de *valvules* dans les veines de la face et du cou ne peut recevoir, avons-nous dit, une explication finaliste de protection contre un effet de la pesanteur. Leur répartition sur les diverses parties de l'arborisation veineuse et chez le fœtus va nous conduire à reconnaître une action contractile active au muscle creux tubaire où nous tenterons de montrer qu'elles orientent l'écoulement.

Chez l'adulte, elles existent sur toutes les veines solidement musclées, même quand leur contenu n'a pas à lutter contre la pesanteur. C'est ainsi que l'épigastrique, dans sa portion sous-ombilicale, est pourvue de valvules, bien que le sang s'y dirige de haut en bas; — ce qui prouve, comme le dit Charpy, que les valvules ont un autre rôle à jouer que de lutter contre la pesanteur. Sur les veines profondes des espaces conjonctifs intermusculaires des membres, on les voit plus rapprochées que sur les veines superficielles : on se trouve naturellement porté à juger qu'elles y sont plus utiles en raison des pressions latérales vigoureuses exercées par la contraction des muscles voisins et de la nécessité plus souvent renouvelée de canaliser leur effet pour une progression du sang vers le cœur; n'est-il pas à penser que, sur tous les segments de veines où on les trouve, elles jouent le même rôle, mais vis-à-vis d'une pression latérale, moins vigoureuse peut-être que celles des masses musculaires, assez forte cependant pour exposer à des reflux; c'est, croyons-nous, la pression exercée par les contractions des parois veineuses elles-mêmes; elle explique, par les variations de sa vigueur, l'inégalité de la répartition et du nombre des valvules sur la longueur des différentes veines.

D'ailleurs leur existence n'est qu'une *persistance fœtale*, — une persistance dégradée, si l'on peut dire. Bardeleben, en 1880, a montré que les valvules sont, en effet, plus nombreuses chez l'enfant que chez l'adulte, plus encore chez le fœtus et surtout dans les premiers mois de la vie intra-utérine. Si l'on n'invoquait, pour légitimer leur présence ultérieure, que leur utile résistance à un reflux causé par la pesanteur ou par la pression des contractions musculaires, on pourrait bien admettre leur apparition dès la vie fœtale, qui prépare l'autre, mais pas leur plus grand nombre, ni leur disparition s'accentuant avec l'âge.

A quoi servent-elles donc chez le fœtus ? N'ont-elles pas à subir d'importantes variations de pression provoquées par des contractions des fibres musculaires pariétales, plus actives à ce moment; et leur multiplicité ne répond-elle pas à l'obligation de résister aux sollicitations plus échelonnées d'un reflux plus vigoureux qu'elles morcellent ? Chaque segment compris entre deux paires de valvules serait-il un cœur en miniature ?... Rappelons-nous les ébauches de ventricules lymphatiques !

Faisons une brève incursion dans l'anatomie comparée. L'activité de ces segments ne serait-elle pas le souvenir de quelque fonction plus importante ayant existé dans les lointains de l'ancestralité ? On sait que, chez les Annelés, la propulsion n'est pas spécialisée dans le cœur, puisqu'il n'en existe pas : toutes



les portions de l'appareil circulatoire se contractent et chassent le sang, renflées seulement par endroits en ébauches de ventricules. Si l'on n'a pas analysé une telle étape dans l'évolution embryonnaire des vaisseaux humains, il n'est cependant pas aventuré de penser que, même dans les systèmes à cœur spécialisé, les vaisseaux du fœtus — et plus particulièrement les veines, puisque le tube cardiaque de l'embryon se différencie sur l'une d'elles — contribuent à la propulsion tant que l'organe d'élection n'est pas suffisamment différencié. A mesure que celui-ci s'adapte, la propulsion veineuse faiblit, les valvules diminuent de nombre; celles qui persistent chez l'adulte suffisent à satisfaire aux besoins de cette fonction, qui s'ajoutent, dans certaines régions, aux besoins de la résistance à la pesanteur et à ceux imposés par les pressions musculaires latérales.

*Un témoin persiste d'ailleurs de cette étape fœtale, c'est le système lymphatique, où les valvules sont restées extrêmement nombreuses* (tous les 2 à 8 millimètres [Sappey]), parce que les parois des vaisseaux n'ont aucun secours à attendre de la mobilisation cardiaque: seules actives pour causer le déplacement de la lymphe, les parois, en se contractant, l'exposent à un reflux qui doit être arrêté et morcelé par des valvules régulièrement échelonnées et nombreuses. Et quand l'effort à fournir est plus puissant, parce que les parois ont à lutter contre un obstacle (pesanteur), les valvules se retrouvent en plus grand nombre dans les lymphatiques comme dans les veines (80 à 100 valvules lymphatiques au membre inférieur contre 60 à 80 au membre supérieur [Sappey]).

Comment expliquerions-nous l'existence de ces valvules dans les veines de la face, dans les vaisseaux lymphatiques et chez le fœtus, si elles n'avaient pour but de canaliser vers le cœur l'effet des contractions pariétales des vaisseaux eux-mêmes?

d) Faisant une brève incursion dans le domaine pathologique, n'y trouvons-nous pas d'ailleurs de nouvelles présomptions en faveur du rôle actif de la musculature veineuse? Les parois se contractent si vigoureusement quelquefois quand on vient à injecter dans leur lumière un liquide irritant comme le salicylate de soude! Nous avons surpris sur une malade qui présentait les prodromes d'une phlébite variqueuse, une suite de contractions profondes qui se propageaient, en une sorte de péristaltisme à longues ondes, de la jambe jusqu'à la cuisse sur la saphène.

Un muscle, susceptible de tels efforts sous l'influence d'un excitant exceptionnel, n'aurait-il donc pour rôle normal que de résister à la poussée excéntrique des masses sanguines? Une paroi élastique et fibreuse eût beaucoup mieux convenu à une telle fonction.

Si, dernier argument, nous faisons intervenir de telles contractions violentes réactionnelles, — péristaltisme au ralenti, dont les ondes sont d'autant plus profondes, — au voisinage d'un thrombus phlébitique qu'elles peuvent fractionner, nous comprenons plus facilement les migrations provocatrices d'embolie; on ne peut les expliquer, autrement, que par le flottement, dans le courant d'une grosse veine perméable, de l'extrémité libre du caillot, secondaire et fragile, parvenu jusqu'au confluent; or, l'autopsie ne le trouve pas toujours en un tel point.

### III. — Constatations d'un péristaltisme veineux.

Mais voici que l'observation récente de malades atteintes de cyanose locale permanente d'origine veineuse nous a permis de surprendre, dans des conditions favorables, à l'aide du capillaroscope, le mécanisme de la chasse sanguine dans les voies de retour, ou du moins dans les premiers collecteurs musclés qui font suite aux capillaires de la peau, — et de donner ainsi une confirmation aux constatations déjà faites par Pianna. Celui-ci, nous dit Holvevacque, avait vu des « ondes péristaltiques se propager sur des ramuscules d'origine de la veine porte et de la veine pulmonaire ».

D'autre part, les constatations faites en France, par Villaret et son école,

sur la pression veineuse nous permettront de penser que ces contractions périphériques se poursuivent sur les gros collecteurs.

a) LE PÉRISTALTISME VEINULAIRE. — Les troubles d'insuffisance veinulaire présentés par les malades atteints de cyanose locale nous ont permis d'analyser, sur certains vaisseaux, le mode, probablement normal, d'une contraction qui imprimait à d'autres, en état de souffrance, des modifications morphologiques d'abord incompréhensibles :

Les premiers laissent voir en effet, au capillaroscope, une ondulation menue, une sorte de frémissement rapide de leurs parois : nous nous refusions à l'interpréter comme l'effet de distensions successives exercées par un contenu variable de globules rouges. D'ailleurs, d'autres vaisseaux voisins présentaient des mouvements semblables, mais plus apparents et comme au ralenti ; et nous y apercevions parfois les globules rouges projetés de distance en distance, donnant chaque fois l'idée qu'ils glissaient au centre de pressions latérales, comme ces noyaux de cerise que les enfants, en jouant, chassent entre leurs doigts. Pour certains vaisseaux même, toute activité intérieure paraissait abolie : la veine, élargie, dilatée, paraissait flasque et laissait voir des globules immobiles.

Et brusquement, sur une de ces veines inertes, apparaissait une coupure..., que nous primes d'abord pour un effacement naturel et persistant du vaisseau derrière quelque épaississement conjonctif ! Mais à la regarder patiemment, nous constations bientôt que cette coupure se déplaçait lentement dans le sens du courant ; puis une autre apparaissait à quelque distance derrière la première ; et entre les deux cheminait, à même allure, un train de globules rouges, qu'elles mobilisaient sans empêcher qu'on reconnût avec netteté leurs éléments : spasmes étroits, se propageant avec difficulté le long d'un muscle à conductibilité faible ; ces coupures représentaient une exagération et une déformation de cette contraction que l'on voyait courir légèrement sur les premiers vaisseaux : mal conduite ici, elle se faisait plus profonde pour vaincre l'inertie du muscle pariétal.

En une sorte de tableau synoptique, une malade, aux téguments amincis par les débuts d'une sclérodémie, nous offrit tous les aspects depuis la contraction normale jusqu'à la contraction la plus malade, celle-ci permettant d'analyser celle-là ; on pouvait d'ailleurs voir la même veine passer de l'inertie complète aux spasmes annulaires qui, brusquement, précipitaient leur mouvement, puis aux frémissements rapides de la contraction normale. Nous retrouvions sur ces petits vaisseaux une manière de péristaltisme intestinal accéléré, mais surtout sa pathologie fonctionnelle : instabilité, atonie et spasme (1).

Le docteur A. Ullmo a, dans sa thèse de 1929 (2), confirmé sur 35 cas la plupart de nos observations.

Elles nous amènent à penser que les veinules normales sont animées d'ondulations qu'on aurait tort de considérer comme les effets de la distension de parois élastiques et passives par un contenu sanguin rapidement mobilisé sous l'influence d'on ne sait quelles forces ; ces ondulations représentent une suite précipitée de contractions fibrillaires qui, par la direction de leur mouvement, compriment et chassent le sang vers le cœur.

Leur exagération en spasmes annulaires, par suite d'une conduction difficile, ne laisse pas de doute sur l'existence d'une contraction propre de la veinule.

Un rapprochement s'impose dès lors entre ce péristaltisme veinulaire et le péristaltisme d'un autre muscle creux, l'intestin, dont les atonies ne sont pas rares et où les spasmes apparaissent aussi comme un effort pour compenser une conductibilité insuffisante.

Nous nous croyons donc autorisés à répéter qu'il existe bien un cœur périphérique, comme l'avait soupçonné Huchard, mais nous précisons que celui-ci

(1) *Soc. anat.*, 7 juillet 1927.

(2) *Strasbourg*. Editeur : Riehl (Mulhouse), 1929.

doit être situé sur le système veineux périphérique : il est seulement veinulaire ; il n'est pas artério-veineux.

Bien que recueillies sur de très petites veines, nos observations consolident les présomptions que nous avons accumulées plus haut en faveur de la fonction propulsive des veines de plus gros calibre. Nous pouvons penser qu'une telle contraction fibrillaire, provoquant une succession d'ondes extrêmement rapides et fréquentes, se prolonge peut-être sur les collecteurs, — susceptible à la vérité de variations dans son rythme et dans son intensité (Arthus rapporte que certains auteurs auraient vu se contracter les veines jugulaires du chien), — susceptible aussi, par altération de la conductibilité pariétale, d'exagérations et d'immobilisations prenant l'apparence de ces spasmes que nous pouvons seuls surprendre et qui ont été signalés par certains auteurs (Leriche, nous-même).

N'ayant pas la brusquerie des impulsions cardiaques prolongées jusque dans les artères, ni la lenteur des grosses ondulations qui parcourent les parois d'autres organes creux (intestin, estomac) et qui peuvent, entre deux ligatures, faire varier, assez pour qu'on l'enregistre, la pression d'un contenu étroitement limité, les ondes veineuses resteraient inaccessibles à nos moyens d'investigation, parce que trop menues et trop précipitées ; comme le pense aussi Payard, elles exerceraient, sur le contenu étalé des capillaires au cœur, une poussée en apparence régulière et continue, *assez vive pour produire en arrière une sorte de succion*, et dont les modalités ne seraient saisissables, peut-être, qu'à l'aide d'appareils spécialement sensibles (comme ceux, par exemple, qui ont permis d'analyser les vibrations imprimées à l'éther par la lumière ou par le son).

b) LES ARGUMENTS APPORTÉS PAR L'ÉTUDE DE LA PRESSION VEINEUSE. — Pour-suivie en France par Villaret depuis 1912, l'étude de la pression veineuse normale et pathologique comporte un certain nombre de constatations qui confirment notre idée d'une prolongation jusque sur les gros collecteurs veineux de la contraction fibrillaire constatée sur les veinules.

On sait que cette mesure s'obtient en mettant en relations le contenu d'une veine (généralement veine superficielle du pli du coude) avec un manomètre à eau, le sujet restant ordinairement maintenu en position strictement horizontale et le bras dans le plan du corps en relâchement absolu (voir article Villaret-Saint-Girons : *Presse méd.*, 7 avril 1923). Or, dans cette position, la pression veineuse mesurée avec un manomètre à eau est de 14 à 15 centimètres, tandis que la pression artérielle maxima, mesurée par la technique de Riva-Rocci ou par la méthode auscultatoire et rapportée au manomètre à mercure, est également de 14 à 15 centimètres. La densité du mercure étant à peu près 13 fois plus grande que celle de l'eau, la pression intraveineuse est donc sensiblement 14 fois moindre que la tension maxima artérielle.

Cette constatation mérite réflexion : si l'on s'en tient aux données classiques, la progression du sang dans les veines se fait par pression venue de l'arrière, — des artères, — ou venue des côtés, — des muscles quand ils se contractent ; le résultat ne peut en être qu'une compression ; c'est elle qui assurerait le cheminement du sang. Comment alors admettre que la pression veineuse puisse être 14 fois moindre que la pression artérielle ?

Il faut au contraire, pour cela, que le sang soit enlevé, aspiré. Les appels rythmés de l'augmentation thoracique et de la décontraction ventriculaire contribuent certainement à maintenir dans les veines une pression basse, mais s'ils Passuraient seuls, ils provoqueraient par leur brusquerie l'aplatissement des veines dont les parois sont relativement flasques ; or, on ne les voit jamais présenter de telles déformations.

Tandis que s'il intervient une succession de diastoles veineuses en alternance avec des systoles rapides, fibrillaires, insaisissables à nos appareils, ces dernières peuvent réaliser une sorte d'aspiration de succion régulière et douce vers l'arrière, — vers l'amont des petits vaisseaux, — par la vitesse imprimée au sang sur un parcours sans obstacle, puisque le sujet est en position hori

zontale. Qu'on se rappelle, dans le même ordre d'idées, mais poussée à l'extrême, l'aspiration produite en arrière et sur les côtés par le passage rapide d'un fluide, principe de la trompe à vide.

L'intégrité du fonctionnement pariétal assurerait donc la chasse sanguine dans les veines et, en position horizontale, une pression veineuse basse vers l'amont. Cette proposition a d'autant plus de chances d'être exacte qu'elle l'est déjà incontestablement pour ce segment de veine différencié en ventricule qu'est la moitié active du cœur droit : le fonctionnement de celui-ci fait le vide en amont.

Par contre, tout ralentissement dans le fonctionnement du ventricule droit ou des veines musclées doit amener la stase en amont et l'hypertension veineuse. Il en est ainsi en effet, comme Villaret l'a bien vu, dans toutes les insuffisances du cœur droit; il a donné de ce fait une juste interprétation; la même s'impose pour un trouble de même nature, mais transitoire, qu'il a relevé à la suite de la compression des globes dans la recherche du réflexe oculo-cardiaque : à la bradycardie réactionnelle de 8 à 15 pulsations correspond une élévation de la pression veineuse de 3 à 7 centimètres d'eau. Et nous proposons la même encore pour expliquer la constatation qu'il a faite le premier d'une hypertension veineuse locale dans les états de cyanose des extrémités chez des dysendocriiniens : une insuffisance veineuse en est la cause; et la stase causée par la diminution de la chasse veineuse produit le même effet que celle causée en amont par la diminution de la chasse ventriculaire. Si certains variqueux simples, insuffisants veineux confirmés, ne présentant aucune complication de cyanose veinulaire, laissent parfois se révéler une hypotension veineuse en position horizontale, nous trouverons facilement une explication de cette apparente contradiction quand nous connaissons la facilité avec laquelle ces malades dérivent vers la profondeur leur encombrement veineux superficiel par les veines communicantes et les veines plongeantes.

Tout nous autorise donc à penser que le muscle veineux joue en général, et normalement, un rôle actif pour mobiliser le sang dans son retour vers le cœur. L'avenir en précisera peut-être les modalités.

**M. Orsós (Debreczen).** — Dans une communication que j'ai faite récemment (1931), à l'Académie hongroise des Sciences, et à la Société Stefan Tissa, j'ai insisté sur des caractères morphologiques et fonctionnels particuliers de l'isthme aortique. J'ai pu montrer que cette partie de l'aorte se distingue nettement de la crosse et de la partie thoracique. En dehors d'un rétrécissement de la lumière, particulièrement évident au niveau de l'aorte contractée, on y note une striation transversale particulièrement marquée sur le côté concave. Cette striation est déterminée par la disposition ondulée que présentent les différentes couches lors de la contraction.

En ce qui concerne les caractères histologiques de ce segment, je me borne à signaler les faits suivants :

L'isthme renferme moins de lamelles élastiques fondamentales que les autres segments de l'aorte; sur le côté concave, par exemple, leur nombre est de moitié inférieur à celui des lamelles contenues dans la partie thoracique. Par contre, les interstices entre les lamelles sont plus développés et contiennent relativement plus d'éléments musculaires et conjonctifs. Notamment les fibres musculaires circulaires sont très bien développées. En amont de la cicatrice ligamentaire, le nombre des lamelles élastiques diminue tout particulièrement et, dans certaines zones, on ne trouve que des vestiges de tissu élastique sous forme d'un réseau à mailles très larges.

Du point de vue physiologique, la partie isthmique de l'aorte présente un rôle essentiellement constricteur qui paraît motivé par la station verticale de l'homme. C'est probablement le jeu de la partie isthmique qui règle le débit sanguin alternant de la partie supérieure et inférieure du corps. Cette fonction est réglée par des influences nerveuses et endocrines et il est intéressant de constater qu'il existe au voisinage du ligament aortique un organe chromaffine spécial que j'ai pu mettre en évidence et auquel j'ai donné le nom de « *glomus isthmique* ».

Du point de vue pathologique, l'isthme montre également un comportement particulier. C'est ainsi que j'ai observé toute une série de cas avec lésions artérioscléreuses intenses, localisées dans la partie isthmique de l'aorte, ainsi qu'un cas d'endaortite tuberculeuse avec atteinte du *glomus isthmique*. De plus, j'ai observé, cette année, quatre cas de rupture traumatique de l'isthme. L'isthme représente donc une partie relativement faible de l'aorte, prédisposée aux ruptures.

M. Henschen (Stockolm). — Je désire dire seulement quelques mots sur les cellules endothéliales vasculaires. Comme vous le savez, on peut distinguer, parmi les cellules endothéliales des vaisseaux, deux espèces d'éléments pariétaux. L'une se trouve dans les petits vaisseaux précapillaires et postcapillaires communs. L'autre existe dans les vaisseaux sanguins spéciaux du foie, de la rate, de la moelle osseuse, souvent d'un caractère sinusoïde, et dans les sinus des ganglions lymphatiques.

Les cellules de la première espèce sont des cellules de caractère fibroblastique, sans caractères phagocytaires marqués et ne prennent pas les colorations vitales. Nous les appelons *cellules pariétales fibrocytaires*.

Les cellules de l'autre espèce sont des cellules de nature histiocyttaire, extrêmement phagocytaires, très bien colorées par les colorations vitales. Nous les appelons, après Siegmund, *cellules pariétales histiocytaires*.

L'école de Maximow et celle de Aschoff, ont toujours fait une distinction très marquée entre ces deux espèces de cellules. Mais, à mon avis, on a exagéré un peu leurs différences patho-physiologiques.

Dans un grand nombre de maladies infectieuses chroniques, comme dans la septicémie lente de Schottmüller, on peut constater, sans aucune difficulté, une réaction très marquée des cellules endothéliales communes sous forme d'une prolifération de cellules gonflées.

De même, dans les lésions infectieuses locales, surtout combinées avec de la stase sanguine, par exemple dans les varices hémorroïdales et dans les polypes ou caroncules urétrales de la femme, on observe souvent une prolifération de ces cellules fibrocytaires, formant de longues guirlandes flottantes dans le sang stagné. Ces formations cellulaires ont été décrites par Masson et l'un de ses élèves, sous le nom d'endothéliome intravasculaire, mais il ne s'agit pas bien d'après mon opinion, de vraies tumeurs, mais bien d'une réaction productive inflammatoire.

Dans les granulations spécifiques, dans la granulomatose maligne et dans la tuberculose, on peut observer aussi une telle réaction productive des cellules endothéliales avec formation de grandes masses de cellules phagocytaires uni et multinucléées, et même de cellules géantes de Langhans très bien développées; il s'agit en somme de vrais tubercules intravasculaires.

M. de Vecchi. (Florence). — Quand on parle de structure normale des vaisseaux, les anatomo-pathologistes doivent considérer la description

qui nous a été donnée comme un schéma très instructif. Il y a des différences très remarquables entre la structure des vaisseaux selon l'âge, la constitution, la maladie qui conduit à la mort. Des recherches méthodiques exécutées sur l'artère pulmonaire (A. Costa) et sur la veine porte (Panù) ont révélé des différences très importantes dans la structure normale de ces vaisseaux. De même des recherches sur la structure de l'aorte ont démontré la fréquence d'un tissu musculaire dans une artère à type élastique. L'observation de M. Orsós, à propos de la structure particulière de l'isthme de l'aorte, donne aussi l'explication des nombreuses altérations congénitales de cette région.

*M. de Josselin de Jong* (Utrecht). — A propos de ce qu'un des membres de la Société vient de dire sur l'importance de l'adventice, je désirerais



FIG. 1.  
Début de l'expérience.

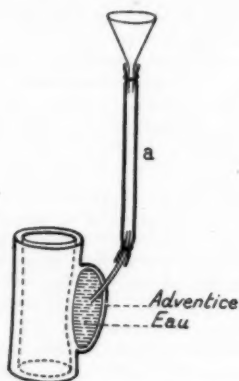


FIG. 2. — Formation  
de la poche anévrysmale.

donner communication des recherches qui ont été faites dans mon Institut par un de mes élèves, M. le docteur Van der Kroon.

Lors de recherches sur le mécanisme du développement de l'anévrysme disséquant, il a examiné la pression d'eau à laquelle la paroi de l'aorte, et en particulier l'adventice, pouvait résister.

Il a préparé des parties de l'aorte, en prenant bien soin de ne pas léser la paroi. Avec une technique spéciale, qu'il serait trop long de décrire ici (conf. la *Thèse* du docteur VAN DER KROON, Utrecht, 1928), il a pu introduire entre la media et l'adventice un petit tube, auquel était appliqué un long tuyau de caoutchouc avec entonnoir.

La figure 1 donne très schématiquement une idée de l'expérience.

Lorsqu'on faisait couler de l'eau dans l'entonnoir, on voyait que d'abord il n'y arrivait rien.

Puis, en augmentant la pression de l'eau par allongement du tuyau *a*, on parvenait à cliver la paroi de l'aorte entre la media et l'adventice ; la pression fut alors de 3 mètres d'eau (=  $\pm$  220 millimètres de pression de mercure). Nous



étions frappés par le fait que, *tout à coup*, l'adventice se séparait de la media, de sorte qu'il se formait un sac, rempli d'eau, dont la paroi extérieure était composée par l'adventice. Celle-ci avait l'aspect d'une membrane tendue et luisante (conf. fig. 2).

La figure 2 représente schématiquement le gonflement de l'adventice.

Pour étudier la résistance du sac, formé par l'adventice, la pression fut élevée par allongement du tuyau *a*. On fut obligé de monter sur le toit de l'Institut, c'est-à-dire à une hauteur d'à peu près 12 mètres; l'adventice se montrait encore résistante à cette pression d'eau ( $\approx \pm 1$  mètre de pression de mercure).

Enfin, en changeant la méthode de l'expérience, on a trouvé que l'adventice se montrait résistante contre une pression de 1500 millimètres de mercure ( $\approx \pm 19,5$  mètres d'eau); à la fin, on a réussi à faire rompre le sac par une pression de 2000 millimètres Hg.

Ces expériences sont d'accord avec ce qu'on voit dans l'anévrysme disséquant, où l'on peut observer que ce n'est pas la paroi *extérieure* du sac sanguin,

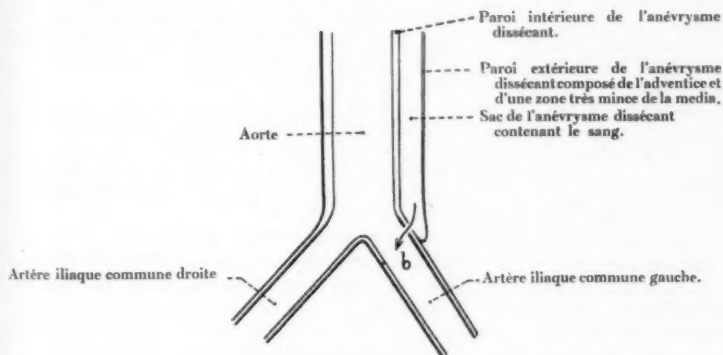


FIG. 3. — *b*, perforation de l'anévrysme disséquant dans l'artère iliaque commune gauche.

mais la paroi *intérieure*, c'est-à-dire principalement la media du vaisseau, qui se rompt. Je puis ajouter que, comme je l'ai vu moi-même, souvent la rupture d'un anévrysme disséquant de l'aorte vers la lumière a lieu au niveau de la bifurcation de l'aorte. Et cela aussi est bien d'accord avec les expériences mentionnées.

J'ai examiné la structure de l'aorte au niveau de la bifurcation et j'ai trouvé que la paroi épaisse de l'aorte passe assez brusquement dans la paroi plus mince des artères iliaques primitives, et que surtout la diminution d'épaisseur de la media est frappante.

Lorsque se forme dans l'aorte thoracique ou abdominale, par rupture incomplète de la paroi un anévrysme disséquant, le sang pénétrant assez vite dans la fissure de la paroi aortique, arrive au niveau de la bifurcation de l'aorte et trouve alors dans la paroi des artères iliaques primitives beaucoup moins de tissu pour la formation de son sac anévrysmatique. La paroi extérieure de celui-ci, formée principalement (pas uniquement) par l'adventice, est très résistante, de sorte que la paroi interne, trop mince et trop peu extensible, fait rupture et que le sang du sac trouve une issue vers le courant normal des artères iliaques (fig. 3).

Tout ceci, l'observation chez l'homme en cas d'anévrisme disséquant, aussi bien que les expériences, mentionnées ci-dessus, montrent que l'adventice joue un rôle important comme aide de l'aorte et que, surtout quand la paroi de ce vaisseau est malade et que l'aorte s'élargit sous la pression sanguine, l'adventice forme une couche adjacente, aide importante de la fonction de l'aorte.

#### RÉPONSES DU RAPPORTEUR

*M. G. Dubreuil.* — Je répondrai à *M. Kiss* qu'il existe certainement des variations de structure très notables dans la structure des divers segments artériels, tant suivant leur position que suivant les individus. Elles n'ont pas été envisagées dans ce rapport où l'on s'est rapporté à des types généraux généralement admis et contrôlés sur trois suppliciés jeunes. Ces variations de structure sont d'ailleurs en rapport avec un voisinage anatomique particulier (plan osseux) ou avec des fonctions locales. Il existe des fibres musculaires lisses tant dans l'adventice de quelques artères que dans l'endartère, le fait n'est pas douteux, et nous en avons donné des figures dans la thèse de Escudier-Donnadieu.

L'adventice a ses fonctions propres, mais celles-ci ne dominent pas l'histophysiologie spéciale de chaque type d'artère. La présence de fibres lisses dans l'adventice, phénomène relativement rare dans la majorité des artères, est au contraire la règle dans les vaisseaux de la zone génitale, d'où les belles figures de fibres lisses montrées par *M. Grynfeltt* dans les tumeurs de cette zone génitale.

La réaction aldéhydrique du tissu élastique, dont nous parle *M. Verne*, est un fait nouveau et intéressant d'histochimie. Il m'est difficile, d'après les faits d'histogénèse constatés et rapportés dans la thèse de Margat, d'admettre le rôle spécial d'« élastoblastes » de certaines cellules conjonctives, au sens que l'on donnait jadis à ce terme. La disparition tardive, ou si l'on veut la persistance des formations élastiques longtemps après la dégénérescence des parois vasculaires dans les oblitérations, est très caractéristique; je l'ai observée dans ces greffes vasculaires, avec Tavernier, de Lyon, et publiée, je crois, dans la thèse de Perrin. Le squelette élastique du greffon, réhabité par des cellules migratrices, avait même fait croire à certains observateurs à la survie du greffon, tandis qu'il n'y avait qu'une réhabitation d'un manchon organique de prothèse vasculaire.

Je souscris, ainsi que *M. P.-P. Ravault*, au très grand intérêt que présente la surcharge calcique de la zone moyenne de la media des artères un peu volumineuses, ainsi qu'à sa cause immédiate : éloignement des zones d'échanges sanguins tant du côté interne que du côté externe; athérome et calcification des parois trouvent une explication de leur localisation; mais la cause véritable est certainement dans une modification locale des substances protéiques et surtout collagènes de la zone pathologique.

Avec *M. Delater*, je reconnais qu'il est en effet nécessaire de faire intervenir de façon active les parois veineuses pour expliquer la progression sanguine de la zone infra-cardiaque. C'est la justification du développement de la musculature énorme et compliquée, d'autant plus que le vaisseau est plus bas situé. Malheureusement, à côté des actions accessoires

favorisant la circulation veineuse, la physiologie n'a pu déceler, ni enregistrer de causes mécaniques efficaces, ce qui ne veut pas dire qu'elles n'existent pas et qu'elles n'ont pas leur origine dans le muscle de la paroi veineuse.

Les variations locales de l'isthme de l'aorte, que *M. Orsós* nous rappelle, sont en effet constatables. Il faut voir leur origine dans des influences mécanogénétiques locales et aussi dans le fait que les modifications embryonnaires, fœtales et post-fœtales de cette zone, laissent des traces anatomiques.

Les réactions diverses des cellules pariétales dont parle *M. Henschen*, sont surtout le fait des variétés de réaction dues au diamètre du vaisseau et il est peut-être exagéré de considérer les unes comme fibrocytaires, les autres comme histocytaires, car, en définitive, elles sont toutes capables de réagir de même façon aux actions pathologiques, si l'irritation se prolonge ou s'accroît suffisamment.

Je m'associe aux réserves faites par *M. de Vecchi* sur les variations de constitution des segments vasculaires voisins d'une même artère. Le fait est particulièrement net pour les artères de transition lente (sous-clavière, par exemple) et pour le cas de transition brusque (tronc cœliaque).

Je souscris aux résultats des expériences relatées par *M. de Josselin de Jong*. L'adventice est, en effet, une membrane fondamentalement fibreuse et la zone de décollement de la media est située au contact de la media et de l'adventice, petite région plutôt conjonctive que fibreuse et particulièrement riche en vasa vasorum, au point qu'elle constitue parfois une couche de structure propre (cubitale, par exemple). L'adventice est très résistante, parce qu'elle est fibreuse.

## SÉANCE DU MARDI 13 OCTOBRE (Après-midi)

## COMMUNICATIONS DIVERSES

**DÉMONSTRATION A L'ÉCRAN DU DISPOSITIF CAPILLAIRE  
PÉRI ET ENDOCELLULAIRE  
DANS LE NOYAU RÉTRO-CHIASMATIQUE CHEZ LE COBAYE**

par

Rémy Collin (de Nancy).

C'est Edinger, en 1911 (1), qui attira le premier l'attention sur la liaison vasculaire entre la glande pituitaire et le tuber cinereum, en montrant qu'une injection interstitielle colorée, poussée dans la première, s'écoulait vers le tubercule cendré par les gaines périvasculaires de Robin-Virchow.

L'année dernière, G. Popa et U. Fielding (2) décrivaient un système porte hypophysaire dont les branches d'origine prennent naissance dans la glande et dont les rameaux de distribution forment un réseau capillaire dans certains groupes de noyaux du tuber.

Il est à signaler qu'en 1929, les Nicolesco avaient, dans un article de la *Revue neurologique* (3) rendu compte de la vascularisation luxuriante du noyau périventriculaire, du noyau de la bandelette optique et surtout du noyau accessoire de cette bandelette.

Cette année, à l'occasion de recherches expérimentales poursuivies avec un groupe de collaborateurs (4), R. Collin (5) a pu mettre en évidence la vascularisation fonctionnelle du noyau rétrochiasmatique, chez le cobaye, dans des conditions très favorables.

Les injections d'insuline provoquent une fonte colloïde holocrine de certains groupes de cellules de la glande pituitaire. Cette colloïde est excrétée par les voies habituelles et, en outre, par des capillaires fonctionnels dont elle imprègne le contenu, plasma et hématies : ces vais-

(1) « Die Ausführwege der Hypophyse. » (*Archiv. f. mikrosk. Anat.*, Bd. 78, pp. 496-505, 1 planche et 3 figures, 1911.)

(2) « The vascular link between the pituitary and the hypothalamus. » (*The Lancet*, august 2 nd, p. 238.)

« A Portal circulation from the pituitary to the hypothalamic region. » (*Journ. of Anatomy*, vol. LXV, part. I, octobre 1930.)

(3) « Quelques données sur les centres végétatifs de la région infundibulo-tubérienne et de la frontière diencéphalo-télencéphalique. » (*Revue neurologique*, t. II, n° 3, septembre 1929.)

(4) COLLIN (R.), DROUET (P.-L.), WATRIN (J.) et FLORENTIN (P.) : « Action histophysiologique de l'hypoglycémie sur la glande pituitaire, la neurhypophyse et le tuber cinereum ; ... sur les glandes thyroïde et parathyroïde, le pancréas, les glandes salivaires et le thymus ; ... sur le foie, la rate et les glandes surrénales. » (3 notes à la *Société de Biologie*, 6 juillet 1931.)

(5) « Sur une disposition péri et endocellulaire remarquable des capillaires sanguins dans le tuber cinereum chez le cobaye. » (*Société de Biologie*, 18 mai 1931.)

seaux, ainsi colmatés, deviennent très visibles et peuvent être suivis comme s'ils avaient été injectés.

(L'auteur démontre à l'écran une série de microphotographies illustrant l'excrétion de la colloïde dans les conditions expérimentales données.) Les divers mécanismes envisagés peuvent être résumés dans le tableau suivant :

#### GLANDE PITUITAIRE

##### Colloïde

Colloïde intravasculaire de la circulation générale ou COLLOÏDE HÉMOCRINE.	Colloïde	Colloïde interstitielle de la neurhypophyse ou COLLOÏDE NEUROCRINE, 3 voies d'excrétion.
Tissu nerveux du lobe postérieur, de la tige, de la paroi infundibu- laire, recessus infun- dibuli, liquide cé- phalo-rachidien : COLLOÏDE HYDRENCÉPHALOCRINE.	Capillaire du lobe postérieur, de la tige, de la paroi infundibu- laire des noyaux végé- tatifs du tubercule cendré : COLLOÏDE HÉMONEUROCRINE.	Tissu nerveux du lobe postérieur, de la tige, de la paroi infundibu- laire des noyaux végé- tatifs du tubercule cendré : COLLOÏDE NEUROCRINE.

Il faut insister surtout sur le dispositif de l'excrétion hémoneurocrine par les capillaires émissaires qui se distribuent au tuber cinereum et qui pénètrent jusque dans le cytoplasma des neurones végétatifs, en particulier dans ceux du noyau rétrochiasmatique.

Les documents présentés montrent qu'il existe, au moins chez le cobaye, une liaison vasculaire ininterrompue entre les divers lobes de la glande pituitaire et le péricaryon de certaines cellules nerveuses tubériennes, mécanisme qui coexiste avec celui de l'excrétion neurocrine antérieurement décrit par R. Collin dans diverses espèces animales.

#### ÉBAUCHES VASCULAIRES EMBRYONNAIRES : LEUR INFLUENCE SUR LA DIFFÉRENCIATION PRÉCOCE DE DIVERS ORGANES

par

A. Debeyre et Christin (de Lille).

L'origine du système vasculaire et tout particulièrement le déroulement des premières phases de l'appareil sanguin sont encore loin d'être connues dans tous leurs détails.

Cependant, les travaux consacrés à ces développements ne manquent point et l'importance du rôle joué par le mésenchyme, premier foyer hématopoïétique (Maximow), dans l'angiogénèse, n'a pas échappé à l'attention des observateurs.

L'initiation à la naissance de l'appareil vasculaire sanguin paraît liée à une accumulation de réserves ou de liquide plasmatique en certaines régions de l'organisme embryonnaire.

C'est par exemple dans l'aire vasculaire, à savoir en dehors de ce qui va devenir le corps de l'embryon, qu'apparaissent les premiers signes de la différenciation vaso-formative. Puis, à peine constitué, le corps même de l'embryon participe à cette formation.

L'étude de l'appareil vasculaire sanguin n'apparaît pas moins malaisée, dans la suite, quand un mésenchyme abondant comble les interstices entre les organes.

L'extension des premières ébauches semble se faire de proche en proche : les voies sanguines naissent, en fin de compte, de la prolifération ou du bourgeonnement des endothéliums, sortes de pointes d'accroissement (trainées de cellules amiboïdes), analogues à celles que Ranvier décrit à des stades beaucoup plus avancés et que tant d'observateurs ont retrouvées.

A vrai dire, cette interprétation n'a pas, pour l'étayer, des faits positivement démontrés dans tous leurs détails. Sans doute, la région cardiaque reste la source importante des cellules endothéliales; elle ne demeure pas la seule.

Von Schulte, Huntington, Mac Clure, Fl. Sabin et d'autres estiment que le mésenchyme participe partout au développement des vaisseaux.

De telle sorte que nous sommes amenés à grouper sous deux chefs les hypothèses émises :

1° Les vaisseaux dérivent de bourgeons qui poussent à partir de vaisseaux déjà constitués (His, Turstig, Vialleton, etc., Evans, Minot, Bremer).

2° Ils naissent *in situ* par îlots, selon un mode essentiellement identique à celui qui préside à la formation des ébauches dans l'aire opaque (Ruckert et Mollier). Le travail récent de Mac Whorter et Whipple, sur le développement *in vitro* du blastoderme du poulet, apporte un nouvel argument en faveur de cette origine.

Quant aux facteurs qui guident ou dirigent les trainées de cellules amiboïdes et les engagent dans la voie qui les mettra en bonne place pour édifier les vaisseaux, nous ne les connaissons pas davantage que nous ne savons les causes de formation d'îlots sanguins. On a bien dit que toutes ces ébauches apparaissaient grâce à un tactisme spécial dû à une plasmogénèse préalable : on reconnaîtra aussitôt que cette manière de voir ne fait que reculer la difficulté du problème posé.

A plusieurs reprises, nous avons eu l'occasion de relever l'influence de la première circulation sur la différenciation de divers organes; en particulier, l'étude de l'amas endocrine pancréatique, situé au centre de la glande chez l'embryon de Rat, nous a permis de rappeler que : 1° il s'établit de bonne heure, dans le pancréas de l'embryon, une formation endocrine; 2° l'irrigation, particulièrement riche, de l'îlot endocrine, à ce stade précoce, doit répondre à une fonction de présécrétion interne; 3° le vaisseau capillaire élit la zone d'apparition de la cellule d'îlot et joue un rôle prédominant dans l'édification ou le modelage de la glande endocrine.

Aujourd'hui, nous constatons, chez deux embryons humains de la quatrième semaine et de 4 mm. 5, la présence d'ébauches vasculaires sanguines sous l'aspect d'îlots pleins, apparus au sein du mésenchyme : îlots placés à quelque distance



les uns des autres, en file le long des faces latérales de l'aorte, entre ce vaisseau et les unités wolffiennes. Par leur tendance à s'unir bout à bout, ces ilots cons-

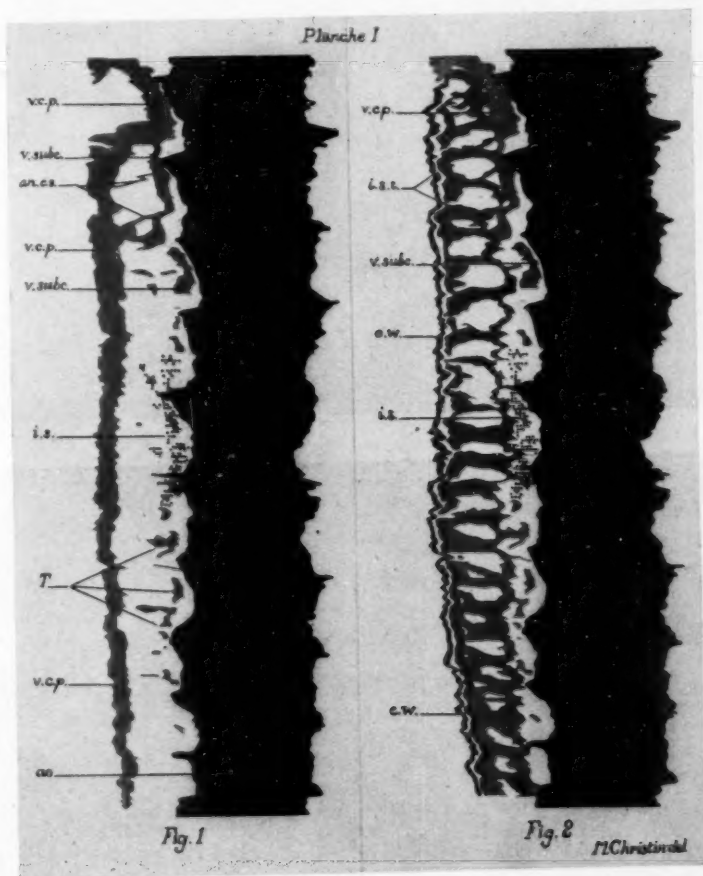
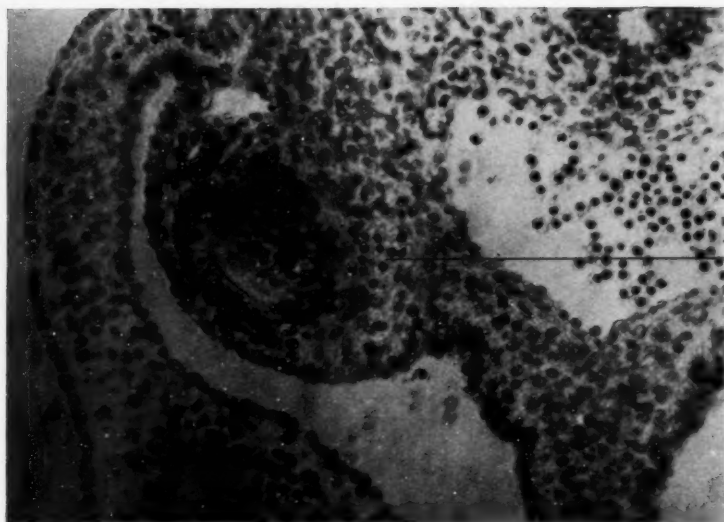


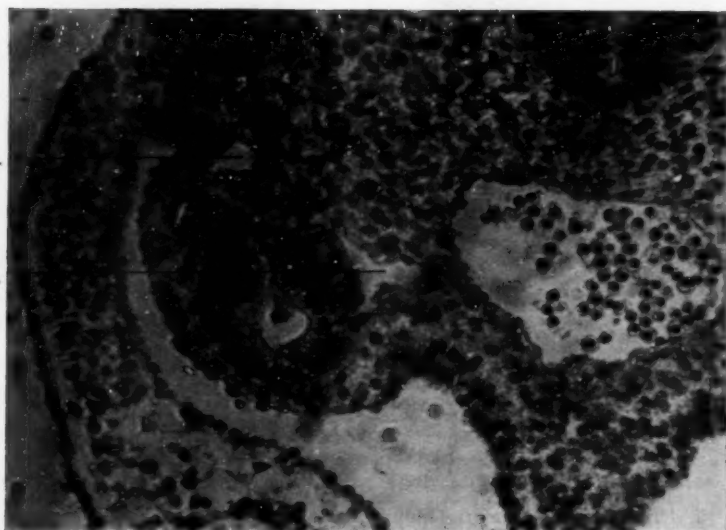
PLANCHE I. — Embryon humain de 4 mm. 5.

V. c. p., veine cardinale postérieure. V. subc., veine subcardinale. an. c. s., anastomose cardino-subcardinale. i. s., ilots d'éléments sanguins. i. s. i., ilots d'éléments sanguins intertubulaires. T., ébauches veineuses en T. Ao., aorte. c. W., canal de Wolff. u. W., unité wolffienne.

truisent peu à peu l'ébauche de veines dont le trajet n'est d'abord figuré que par le pointillé dessiné de cette façon.



i. s.

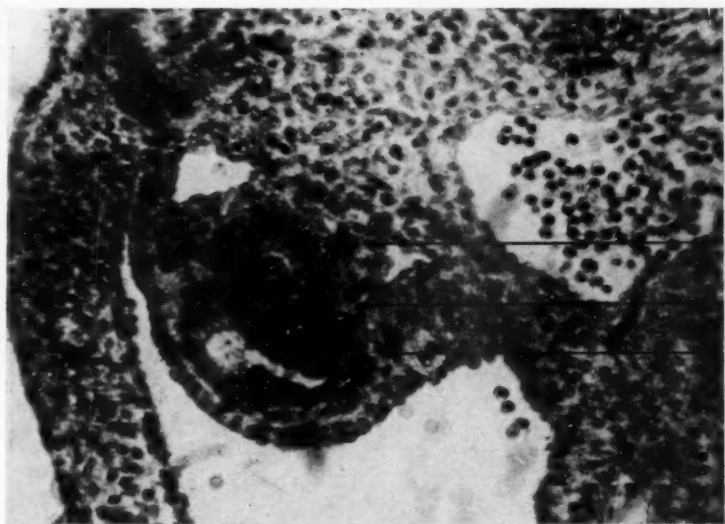
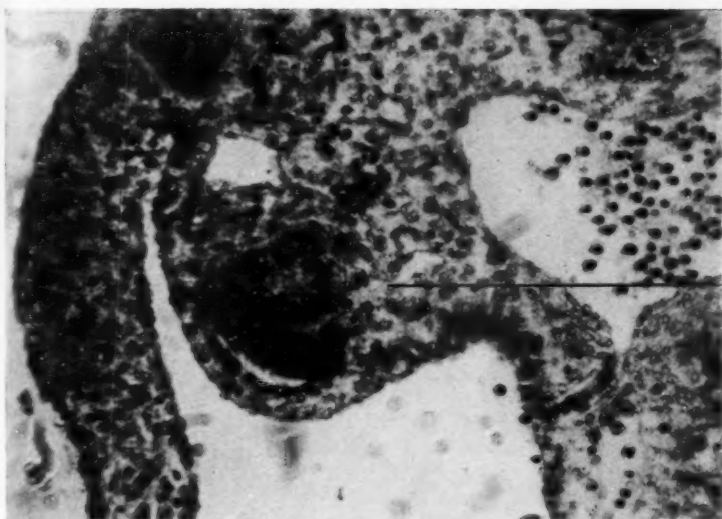


v. c. p.

T.

PLANCHE II. — *Section transversale de l'embryon humain.*

1. Remarquer la présence d'un ilot de douze éléments environ, situé sur le flanc interne d'une unité wolffienne qui ébauche sa portion glomérulaire. Cet ilot siège au carrefour de mésenchyme, placé entre l'aorte en dedans et en haut, le cœlome, en bas; l'unité wolffienne en dehors. Lame 8. C. 63.
2. Une ébauche veineuse. Elle affecte la forme de T. Lame 9. C. 22.



### PLANCHE III.

Ebauche veineuse se dirigeant vers la portion glomérulaire du canalicule.  
L'arrangement des éléments mésenchymateux en une sorte de fourreau est  
tout à fait caractéristique. Lame 7. C. 35.

Trois petits îlots et ébauche veineuse d'apparence triangulaire entre l'aorte et  
la portion glomérulaire du canalicule. Lame 7. C. 50.

*i. s.*



*i. s. i.*

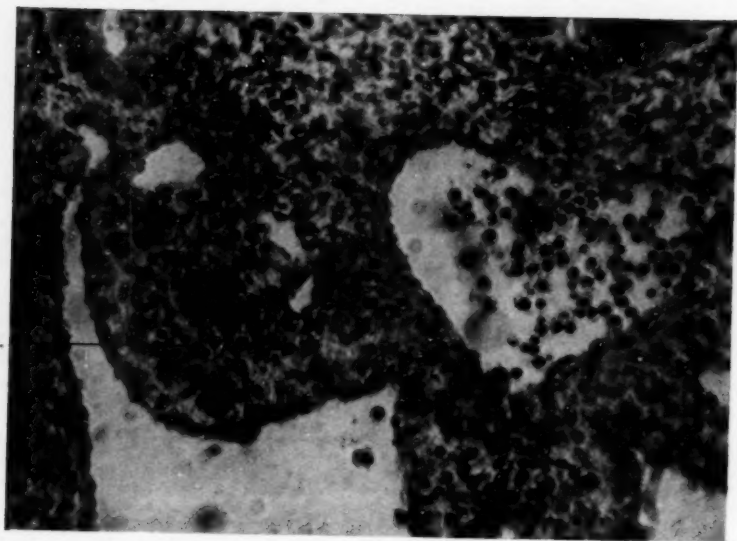
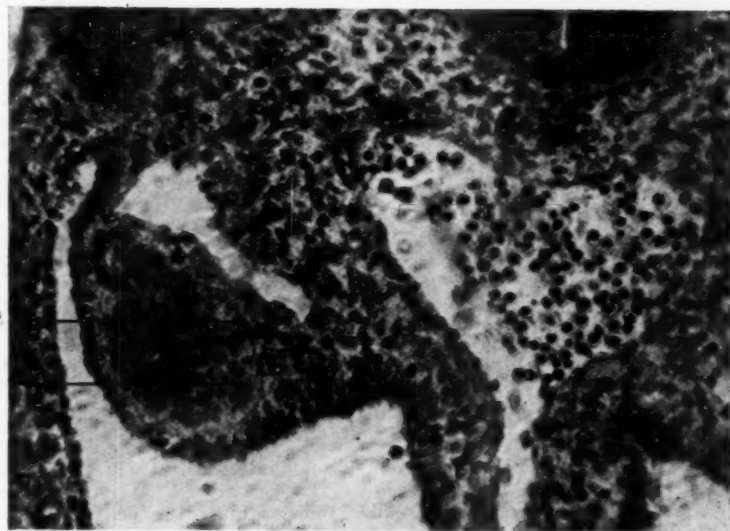
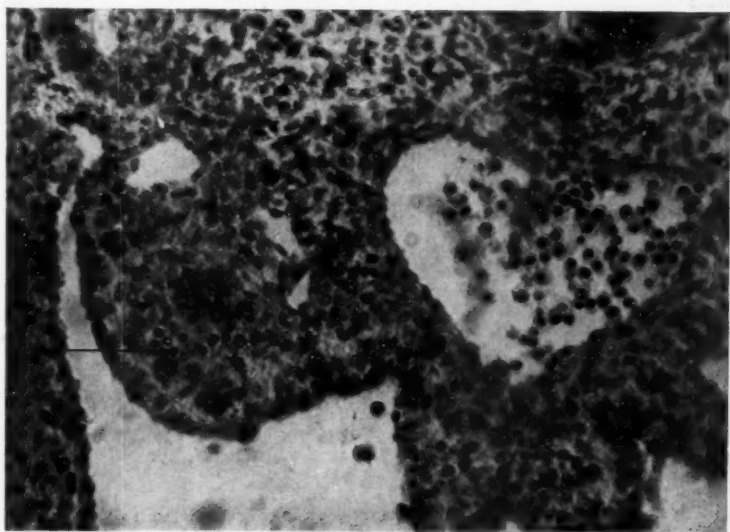


PLANCHE IV.

Il existe un petit flot sanguin triangulaire. Lame 7. C. 8, et lame 7. C. 16.



i. s. i.

i. s. i.

PLANCHE V.

Petits flocs Intertubulaires. Lame 7. C. 21 et C. 29.

ANNALES D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE, T. VIII, N° 7 bis, NOVEMBRE 1931.

A cette époque précoce de leur évolution, les vésicules ou canalicules wolffiens sont libres pour la plupart ; même si la lumière de quelques-unes de ces unités communique déjà avec celle du canal de Wolff, il faut retenir que ce conduit se termine encore, aux stades observés, en *cæcum* à ses deux extrémités. Aussi les unités wolffiennes peuvent-elles être considérées à cette période comme des vésicules closes, fonctionnant, en quelque mesure, comme de petits organites à sécrétion interne, dont les émissaires, représentés par des îlots d'éléments sanguins et par des capillaires sinusoides, rudimentaires certes, mais déjà bien esquissés, favorisent d'abord l'évolution du mésonephros.

C'est entre l'aorte et les unités wolffiennes, ou encore entre divers tubes wolffiens que s'édifient les ébauches vasculaires primitives, sous forme d'îlots qui jalonnent le chemin suivi par les veines dès leur origine, puis dans leur poussée, et enfin dans leur extension de proche en proche : différenciations provoquées par la richesse plus grande en substances activantes des cellules qui, dans le mésenchyme, siègent au carrefour limité par l'aorte, le *cœlome* et la veine cardinale postérieure.

Il s'agit bien là d'îlots.

En certains endroits, les cellules du mésenchyme offrent un arrangement approprié, se disposent en couches concentriques, composent autour de l'esquisse insulaire une sorte de fourreau qui n'attend que la spécialisation des éléments anatomiques les plus internes pour représenter un vaisseau pourvu de son endothélium.

Quelques îlots plus avancés se montrent entourés de cellules de mésenchyme dont les expansions aliformes prolongent les amas insulaires en direction de la veine la plus proche.

L'aspect de ces îlots dont la chromatine se colore plus vivement, la pression que les cellules y exercent les unes sur les autres, leur disposition, leur siège, l'arrangement des cellules mésenchymateuses voisines, ne permettent aucun doute sur le rôle qu'ils remplissent.

D'ailleurs, ce mode de développement des veines n'appartient pas en propre au système des veines cardinales. Ellen Finley, élève de Miss Sabin, le trouve, à l'origine du plexus vasculaire sous-cutané de la tête de l'embryon humain. Nicolas en 1886, Retterer en 1916, reconnaissent l'évolution autochtone des vaisseaux des corps caverneux ; Verne et Turchini observent des images semblables d'éléments cellulaires, d'abord disposés concentriquement, puis fusionnés en une plage indivise de protoplasme à réaction légèrement basophile.

La méthode des injections d'Evans, théoriquement parfaite, pourrait permettre de vérifier l'absence de connexions des îlots avec les vaisseaux voisins ; outre les difficultés de son emploi et la fragilité des endothéliums sur les embryons très jeunes, elle manque de précision. Von Schulte, à l'occasion de recherches sur les premiers stades de l'angiogénèse chez le chat, n'a pas manqué de faire une critique très serrée de ce procédé.

La preuve que ces vaisseaux ont une formation intracellulaire (angioblaste, cellule vasoformative) a été fournie aussi par la méthode de culture des tissus qui a permis d'examiner ce processus sur un embryon vivant. La conjugaison des deux modes : 1° liquéfaction au centre avec apparition de vacuoles et de plasma ; 2° bourgeonnement, afin de rejoindre d'autres groupes cellulaires semblables, paraît nécessaire pour la constitution du système vasculaire.

#### En résumé :

1° L'organisme possède la faculté de produire aux dépens du mésenchyme des îlots d'éléments sanguins vasoformateurs, de remanier les systèmes circulatoires existants, de modifier la teneur des substances fondamentales intercellulaires.

2° Ce pouvoir ne paraît pas épuisé quand les premiers stades embryonnaires sont dépassés.



fflens  
nités  
nduit  
Aussi  
e des  
tes à  
san-  
bien

tubes  
ilots  
leur  
tions  
lules  
ne et

ment  
uisse  
ents  
son

yme  
le la

sion  
iège,  
neun

opre  
uve,  
ain.  
des  
sem-  
nnés

ettre  
utre  
vons  
ches  
aire

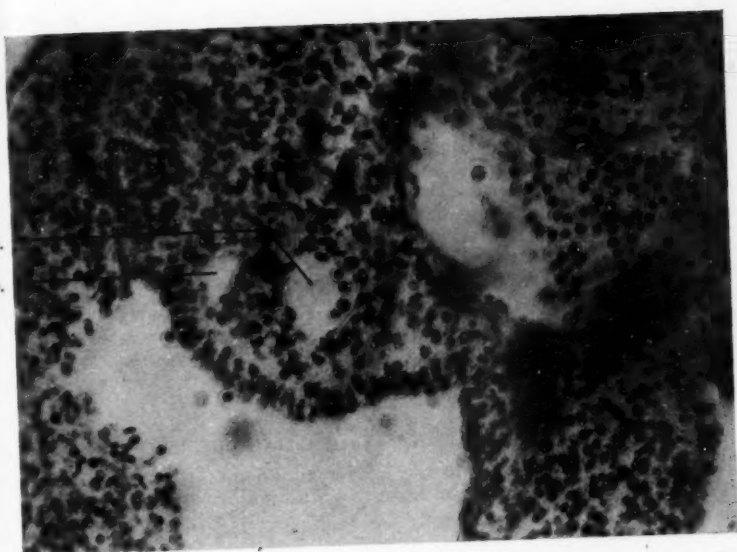
aste,  
ssus  
ison  
t de  
sem-

sen-  
les  
nces

yon-

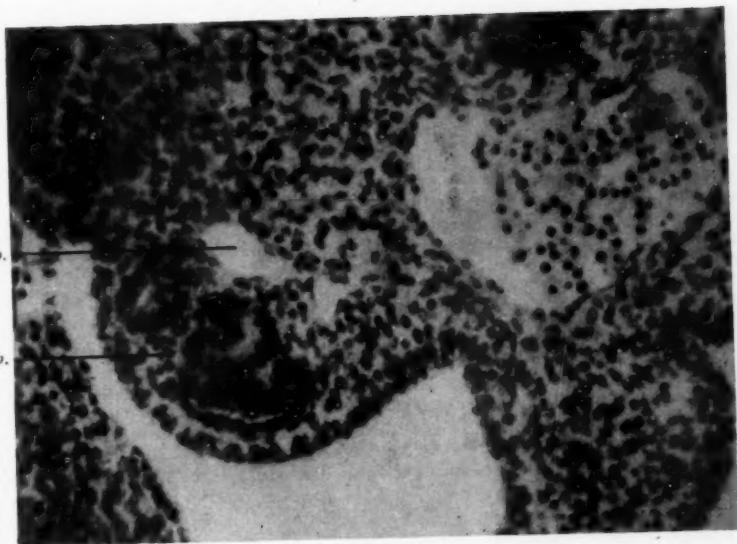
v. c. p.

v. c. p.



v. c. p.

ll. w.



# PLANCHE VI.

Absence d'ilots. La veine cardinale postérieure oblique pour venir se placer derrière le corps de Wolff. Lame 6. C. 32 et C. 60.

3° La circulation capillaire embryonnaire exerce vraisemblablement une influence primordiale sur la différenciation précoce d'organes endocrines dont elle semble élire la région d'apparition.

4° Nous observons, dans le développement du mésonephros, chez l'homme, la particulière abondance des matériaux apportés à pied-d'œuvre, comme en vue de l'édification complète d'un appareil vasculaire important et qui ne sont employés que pour esquisser rapidement, pendant quelques heures ou quelques jours, la carcasse tout élémentaire d'un grand système qui pourtant ne sera jamais construit. La naissance de vaisseaux artériels sonnera l'heure de l'écroulement et de l'anéantissement du château de cartes si vite dressé.

Certains de ces faits, observés au cours du développement ont peut-être un autre intérêt que leur curiosité morphologique.

### LES ÉLÉMENTS SYMPATHIQUES DES GANGLIONS CRANIENS

par

F. Kiss (de Szeged).

J'ai examiné les ganglions craniens chez l'homme et chez différents mammifères par une coloration à l'acide osmique suivant ma méthode spéciale : 1° fixation dans formol à 4 %, un jour; 2° coloration dans acide osmique 1 %, cinq jours (au moins); 3° déshydratation, celloïdine-paraffine, etc.; 4° les coupes ainsi traitées sont montées avec ou sans coloration ultérieure par l'éosine.

J'ai trouvé deux sortes de cellules dans les ganglions; l'une est grande, claire, apolaire ou unipolaire, l'autre est petite, sombre (noire), multipolaire. Les aspects intermédiaires correspondent à des coupes, ne présentant pas les caractères différents de l'une ou de l'autre.

La forme grande, claire, apolaire correspondant au type des cellules des ganglions spinaux, tandis que la deuxième est une forme que l'on ne trouve que dans les ganglions sympathiques.

La majorité des ganglions (ciliaire, sphéno-palatine, les ganglions du glossopharyngien et du pneumogastrique) sont chez l'homme composés par ces deux sortes d'éléments, la minorité (ganglion submaxillaire, otique, géniculaire) ne renferment que les éléments de type sympathique.

Le même ganglion peut-être composé chez les différents mammifères exclusivement par l'un, ou bien comprendre à la fois les deux éléments.

Le ganglion de Gasser et les ganglions spinaux chez l'homme contiennent une minorité de cellules du type sympathique.

De mes recherches d'anatomie comparée, ainsi que de l'analyse des branches aboutissantes aux ganglions, je conclus que les grandes cellules claires sont sensibles, tandis que les cellules sombres, multipolaires et petites, sont des éléments sympathiques.

Je n'ai pas trouvé, dans les ganglions craniens, de base morphologique capable d'étayer l'hypothèse de l'existence d'un système parasympathique.

Les recherches que j'avais précédemment publiées sur le sympathique et le pneumogastrique (« Le rapport entre le pneumogastrique et le sympathique », *Archives du Muséum national d'Histoire naturelle*, Paris, 1931) m'avaient déjà conduit à la non existence d'un soi-disant système parasympathique.

(La communication paraîtra *in extenso* dans les *Proceedings of the Royal Society*, London, 1932).

### RECHERCHES ANATOMIQUES SUR LES PLEXUS SYMPATHIQUES PELVIENS

par

J. Botár (de Szeged).

En étudiant la disposition et l'expansion des plexus sympathiques pelviens de l'homme et de la femme et leur connexions avec les plexus abdominaux, j'ai trouvé des particularités morphologiques sur les pièces que j'ai examinées, qui ne figurent pas dans la littérature relative à la question ou qui y sont exposées en figures ou descriptions erronées. D'une particulière importance sont les résultats de mes recherches relatives à la disposition des plexus pelviens, car ils font mieux comprendre l'anatomie si compliquée de l'innervation des organes du bassin. Etant donné aussi l'importance pratique de ces questions, j'ai été aimablement autorisé de vous rendre compte de mes recherches.

En ce qui concerne les plexus rétro-péritonéaux sur toutes les pièces que j'ai examinées, j'ai trouvé le *plexus lombo-aortique* plus fort qu'il n'est présenté par les ouvrages d'anatomie courants. Il se compose surtout de deux troncs principaux qui descendent le long des deux côtés de l'aorte et de filets transversaux et obliques qui les relient tout en s'anastomosant entre eux. Dans les troncs principaux se trouvent des ganglions de disposition métamérique; les plus haut situés sont connus sous le nom de ganglion aortico-rénal et ganglion aortico-spermatique (fig. 1, *Gs.*). Sur le côté droit se trouvent encore deux ou trois autres ganglions métamériques (« ganglia genitalia », de Frankenhäuser, fig. 1, *G.*); à gauche, les ganglions correspondants sont réunis dans le ganglion mésentérique inférieur (fig. 1, 2, *L.*). A chacun de ces ganglions se joignent une ou deux branches viscérales issues du tronc sympathique (fig. 1, *F.*); le ganglion aortico-rénal reçoit généralement le petit splanchnique (Rüdinger). Ces branches viscérales arrivent en avant, à droite, entre l'aorte et la veine cave, à gauche, à côté de l'aorte; elles abordent la face postérieure ou externe des ganglions.

L'origine des *plexus spermatique et ovarien* (fig. 1, *Ps.*) est différente sur les deux côtés. A droite, une portion du plexus prend son origine dans le ganglion aortico-spermatique divisé en deux (fig. 1, *Gs.*), l'autre portion dans les ganglions du plexus lombo-aortique situés plus bas (fig. 1, *B.*). Après avoir échangé des anastomoses entre eux devant la veine cave, la plus grande partie des filets de la première portion va accompagner l'artère, ceux de la deuxième portion suivent le trajet de la veine. A gauche, le plexus prend également son origine de deux sources: du double ganglion aortico-spermatique (fig. 1, *Gs.*) et du ganglion aortico-rénal. (Ce dernier se divise souvent en deux; Valentin désigne le ganglion qui envoie des filets au plexus rénal, et surtout au plexus spermatique, sous le nom de ganglion réno-spermatique.) Après de multiples anastomoses, nous retrouvons là encore, comme au côté droit, les deux portions: l'une accom-

pagnant l'artère, l'autre la veine. Cependant, les fibres n'entourent point les vaisseaux dans une disposition plexiforme, selon la description classique, mais descendent sous forme de *faisceaux le long* de leurs bords latéraux. Les filets anastomosent entre eux à l'intérieur des faisceaux, mais il n'y a aucun rapport entre les faisceaux eux-mêmes.

Le *plexus mésentérique inférieur* (fig. 1, 2, *L.*) est situé à gauche, dans la loge formée par l'aorte et le muscle psoas. Ses racines lui viennent des troncs principaux du plexus lombo-aortique; les filets de gauche s'unissent à la partie supérieure du plexus, les filets transversaux de droite (fig. 1, *M.*) à son bord interne (d'après Quain, il est constitué surtout par les premiers), son côté postérieur reçoit quelques branches viscérales assez fortes. Au niveau de son bord externe naissent deux plexus, le plexus colique gauche (fig. 1, 2, *Pc.*) et le plexus hémorroïdal supérieur (fig. 1, 2, *Phae.*). Les filets de ces plexus cheminent en partie avec les vaisseaux synonymes, en partie seuls vers le côlon descendant, le sigmoïde et le rectum jusqu'à l'ampoule. Quelques filets du *plexus colique gauche* se joignent à la veine mésentérique inférieure et, montant avec celle-ci, s'unissent au plexus mésentérique supérieur ou se continuent dans le plexus colique droit qui prend son origine à ce niveau. (Hirschfeld le décrit, comme une des racines du plexus mésentérique, sous le nom de plexus inter-mésentérique superficiel; Hartmann-Weinberg l'appelle « ramus collateralis tractus colici », et l'arcade qui va vers les plexus mésentériques supérieurs, « genu tractus colici ».)

Le *plexus hémorroïdal supérieur* a des rapports avec le plexus hypogastrique impair, le plexus hypogastrique gauche (fig. 3, *R.*) et avec les branches transversales réunissant les plexus hypogastriques des deux côtés. Ses derniers filets se continuent dans le plexus hémorroïdal moyen (fig. 2, *A.*). Aux endroits où les filets du plexus s'entrecroisent sont situés de petits ganglions (« ganglia hæmorrhoidalia minora », de Valentin). En ce qui concerne la topographie du plexus, je crois qu'il importe de remarquer que le plexus colique et le plexus hémorroïdal cheminent (le premier presque verticalement vers le haut, le dernier directement vers le bas) dans l'interstice formé par le muscle psoas et l'aorte et, plus bas, par l'artère iliaque commune gauche. Ce plexus hémorroïdal se trouve accolé sur la base du mésorectum (qui s'insère un peu à gauche de la ligne médiane). Le mésorectum se raccourcissant, le plexus s'approche de plus en plus de la paroi rectale sans toutefois l'aborder avant le plancher pelvien.

Le *plexus hypogastrique impair* (fig. 1, 2, *Ph.*) se compose de trois portions (fig. 1, *R.*). Sa racine droite est la continuation du tronc principal droit du plexus lombo-aortique, sa racine gauche du tronc principal gauche de ce même plexus; elles descendent la première librement, la seconde derrière le plexus hémorroïdal supérieur, dans le fond de la gouttière formée par l'artère iliaque commune gauche et le muscle psoas. Les filets constituant sa racine moyenne sont issus du plexus mésentérique inférieur et de la racine droite transversale de celui-ci (fig. 1, *M.*) et s'unissent souvent en un seul faisceau. Les deux racines latérales font de multiples anastomoses avec ce faisceau; mais une partie de leurs fibres restant toujours indépendantes s'unit au plexus hypogastrique droit et gauche, au niveau de leurs origines. La présence d'un nerf pré-sacré (Latarjet) est considérée comme

#### LÉGENDE DE LA FIGURE 1.

Fig. 1. — Les plexus rétropéritonéaux chez l'homme. (Les filets du plexus spermatique gauche dans leur partie supérieure ont été écartés.) — A., rameaux de la veine cave inférieure. B., filets des ganglions inférieurs du plexus lombo-aortique au plexus spermatique droit. C., rameaux des mêmes ganglions aux vaisseaux iliaques. D., le tronc principal droit du plexus lombo-aortique naissant du ganglion cœliaque. E., branches partant de la première partie du plexus mésentérique supérieur pour gagner le plexus lombo-aortique en passant en avant de la veine rénale gauche. F., branches

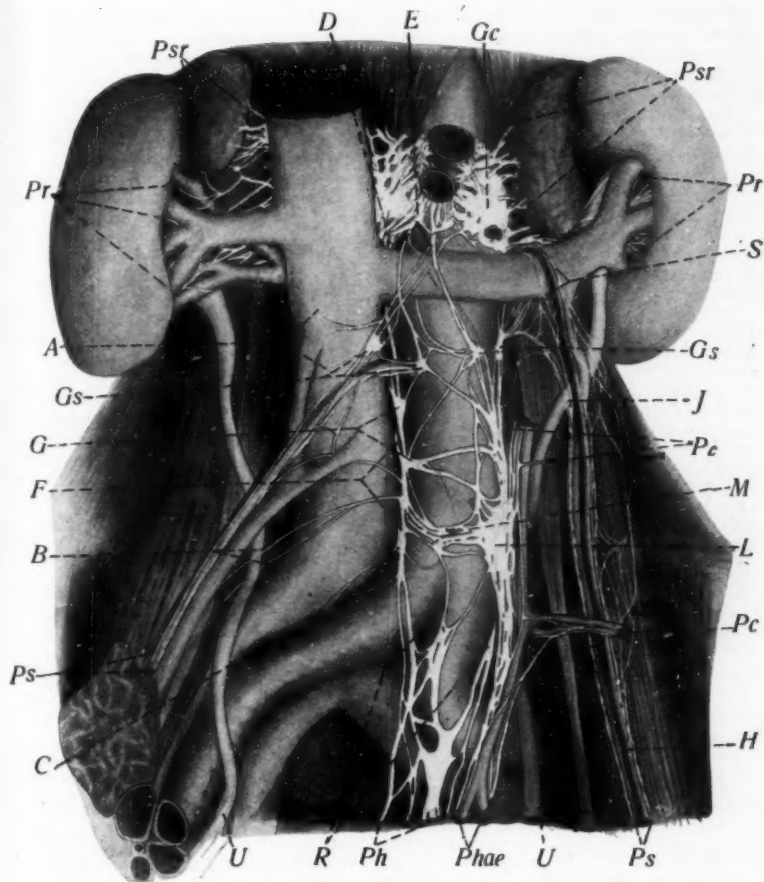


FIG. 1.

viscérales du tronc sympathique aux ganglions du tronc principal. *G.*, ganglions métamériques dans le tronc principal droit. *Gc.*, ganglions coeliaques. *Gs.*, les ganglions aortico-spermatiques droit et gauche, divisés en deux. *H.*, l'artère spermatique gauche contournant la veine rénale. *I.*, filets nés du ganglion aortico-spermatique gauche allant au plexus spermatique. *L.*, ganglion et plexus mésentérique inférieur. *M.*, la racine transversale droite du plexus mésentérique inférieur. *Pc.*, le plexus colique gauche. *Ph.*, le plexus hypogastrique impair. *Phae.*, le plexus hémorroïdal supérieur. *Pr.*, les plexus rénaux. *Prs.*, les plexus suprarenaux. *R.*, les trois racines du plexus hypo-gastrique impair. *S.*, les filets nés du ganglion réno-spermatique suivant le trajet anormal de l'artère spermatique gauche. *V.*, l'uretère.

rare par les auteurs (Latarjet et Donnet, Latarjet et Rochet, Delmas, Delmas et Laun, Kalberg). Quant à moi, je n'ai jamais vu un tronc nerveux, mais toujours un plexus à cet endroit. La formation anatomique du plexus hypogastrique impair n'est pas faite non plus pour soutenir les avis concernant l'existence d'un nerf pré-sacré.

Les plexus hypogastriques droit (fig. 2, Phd.) et gauche (fig. 2, Phs.) ne descendent pas le long des deux côtés du rectum, comme on le trouve décrit dans tous les ouvrages techniques, mais ils descendent directement contre la

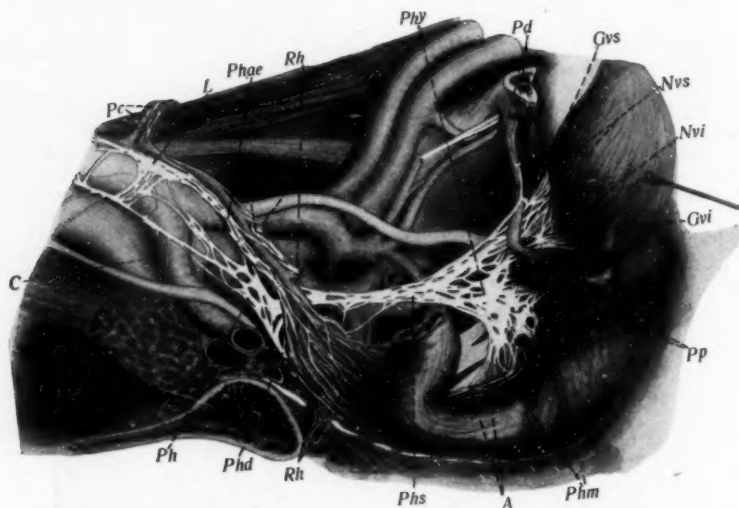


FIG. 2. — Les plexus pelviens chez l'homme. (Les parties antérieures droites de la paroi pelvienne ont été enlevées. Les plexus gauches sont vus à l'intérieur.) — A., anastomoses entre les plexus hémorroidaux supérieur et moyen. C., filets nés du ganglion inférieur du plexus lombo-aortique allant à l'artère iliaque. Gvi., le ganglion vésical inférieur. Gvs., le ganglion vésical supérieur. Nvs., le plexus vésical supérieur. Nvi., le plexus vésical inférieur. L., ganglion et plexus mésentérique inférieur. Ph., le plexus hypogastrique gauche. Phd., le plexus hypogastrique droit. Phs., le plexus hypogastrique gauche. Phae., le plexus hémorroidal supérieur. Phm., le plexus hémorroidal moyen. Pp., le plexus prostatico-séminal. Phy., le plexus pelvien. Rh., branches hémorroidales supérieures.

paroi du bassin, sous le péritoine pariétal, à peu près dans la direction de la veine hypogastrique. Des branches transversales relient le plexus des deux côtés (elles ne sont pas identiques aux branches transversales qui relient les troncs sympathiques des deux côtés). Ils s'élargissent dans le fond du bassin en un grand plexus plat : le plexus pelvien.

Le plexus pelvien (fig. 2, Phy.) se met également directement contre la paroi du bassin et le plancher pelvien constitué par le muscle releveur de l'anus. Il s'entremêle tellement intimement avec le plexus veineux de cette région



que sa dissection devient très difficile. Il reçoit la plupart de ses filets du plexus hypogastrique. Les branches viscérales du plexus honteux interne (nervi pelvici) s'accolent contre la face externe du plexus pelvien pour aborder ses ganglions dispersés. Les minces filets issus du tronc sympathique vont principalement dans le plexus hémorroïdal moyen. Quoique le plexus pelvien ait une forme laminaire, il ne correspond pas, à mon avis, à l'image de « lamina gangliosa vesico-hæmorrhoidalis » (Valentin, Müller et Swan) et encore moins à ce grêle plexus formé de quelques filets minces décrits dans plusieurs ouvrages. Il se compose de nombreux ganglions plus ou moins grands réunis entre eux par d'innombrables branches plus ou moins longues et fortes.

Les plexus secondaires issus du plexus pelvien (*plexus vésical*, fig. 2, *Nvi.*, *Nvs.*; *hémorroïdal moyen*, fig. 2, *Phm.*; *utéro-vaginal* ou *prostatico-séminale*, fig. 2, *Pr.*, et *déférentiel*, fig. 2, *Pd.*) se caractérisent également par le fait qu'ils cheminent appuyés directement contre le muscle releveur de l'anus, qui forme le plancher du bassin, entremêlés aux vaisseaux, ne montant contre les organes qu'ils innervent qu'une fois arrivés à leur niveau (pour la vessie, « ramifications ascendantes » de Sappey; pour l'utérus, les branches paramétrales). Des ganglions se trouvent aussi dans les plexus secondaires (*ganglion vésical supérieur*, fig. 2, *Gvs.*, et *inférieur*, fig. 2, *Gvi.*; *vésico-séminale*, Fränkel, Hirschfeld; *ganglions des plexus séminaux* de Valentin; *ganglions prostatiques*, Müller, et *hémorroïdaux moyens*; chez la femme, *ganglions vaginaux*). Il n'y a pas de différence notable entre les plexus pelviens de l'homme et de la femme (sauf pour le plexus déférentiel); le plexus prostatico-séminale correspond au plexus utéro-vaginal, en ce qui concerne et sa situation et son degré de développement.

Sans entrer dans la description détaillée de chacun de ces plexus, je voudrais, pour finir, vous faire seulement remarquer que le plexus déférentiel n'est pas la continuation du plexus séminale, mais a une origine indépendante au niveau du bord supérieur du plexus pelvien. A son origine, il se trouve généralement un ganglion qui envoie aussi des filets au plexus vésical (ganglion vésico-déférentiel). Les minces filets qui se réfléchissent du plexus séminale sur le canal déférentiel, et que l'on désigne généralement sous le nom de plexus déférentiel, sont de faibles dimensions et n'innervent que la partie inférieure du canal.

## LA SOLE PROTOPLASMIQUE DE LA PLAQUE MOTRICE

par

R. Noël et B. Pommé (de Lyon).

Nous rappelons les caractéristiques cytologiques de la zone de jonction myoneurale que nous avons pour la première fois établies.

Il faut insister sur les modifications de cette zone chez l'homme à l'état pathologique, ainsi que des recherches par la méthode des biopsies nous l'ont montré.

Dans certaines amyotrophies d'origine traumatique (1 cas), post-érysipélique (sérum antidiphthérique, 1 cas), ou constituant des séquelles de poliomyélite antérieure aiguë (3 cas), on observe une diminution parfois très considérable du chondriome. Dans 3 cas de myopathie progressive, il existe une déshabitation complète ou presque complète.

Par contre, chez 4 parkinsoniens post-encéphaliques, le chondriome est entièrement conservé. Il en est de même dans un cas de chorée de Huntington. Actuellement, il faut seulement rapporter ces faits sans en tirer des conclusions qui seraient prématurées.

DISCUSSION. — *M. Dechaume.* — Je souligne l'importance des documents apportés par MM. Noël et Pommé.

A l'heure actuelle, les neurologistes discutent sur des syndromes pseudo-myopathiques que certains font rentrer dans les manifestations périphériques de l'encéphalite, que d'autres rattachent à des virus neurotropes différents de celui de l'encéphalite épidémique. Les techniques spécifiques appliquées à l'étude des modifications du muscle et de la plaque motrice apporteraient peut-être des arguments intéressants dans cette discussion nosographique.

### TUMEURS DE TYPE HYPERNÉPHROÏDE DÉRIVANT DES CELLULES RÉTICULO-HISTIOCYTAIRES

par

Titu Vasiliu (de Cluj).

Les recherches de ces derniers temps ont apporté des connaissances plus précises sur la nature, la morphologie et la physiologie des cellules du tissu conjonctif, connues depuis les travaux de Ranvier et Renaut.

Ces faits nouveaux ont donné la possibilité d'envisager ces cellules sous un angle plus large ; elles constituent un vrai « système », plutôt qu'un tissu, système composé par des cellules, différentes comme forme, mais qui ont une origine commune et même des propriétés communes : c'est le système réticulo-endothélial (Aschoff). Le mot a fait fortune et presque tout le monde est d'accord sur lui, quoique il y ait des auteurs qui pensent que le nom de système réticulo-histiocytaire serait meilleur. Cette dernière opinion, à laquelle je me rattache, correspond au fait, constaté, que les cellules endothéliales sont des cellules qui ont leur fonction propre et possèdent la propriété commune du système susdit, celle de *phagocyter* ou pour mieux dire, de *déposer*. Cette propriété est interprétée de différentes façons, quant aux fonctions physiologiques, mais on parle seulement de la propriété d'accumuler des particules étrangères, quand on ajoute des substances colloïdes colorantes. C'est le phénomène morphologique constatable en dehors de toute interprétation donnée. Cette propriété de « déposer » ne se rencontre que dans les endothéliums spéciaux comme celui du foie, les cellules de Kupffer, qui font partie du système.

La connaissance de ces cellules a servi en pathologie pour interpréter, d'une autre manière, quelques aspects pathologiques. Tout d'abord, c'est la maladie de Gaucher et de Pick-Niemann. Les expériences ont montré que les cellules disposées dans la rate et dans les autres organes comme des plages d'aspect épithélial, interprétées pour cela comme épithélioma d'abord, et puis comme endothéliome, sont des cellules histiocytaires gonflées et quelquefois bourrées de granulations lipopéptiques (lipéides dans le sens large). Ici, c'est un trouble du métabolisme qui fait cette transformation, dont on ne connaît pas pourtant les causes. Dans le champ des tumeurs, la biologie de ces cellules a apporté aussi quelques précisions et a conduit à une révision des anciennes opinions, sans faire progresser beaucoup la connaissance de la pathogénie en général.

A l'occasion d'une étude anatomo-pathologique faite sur un cas de tumeur cérébrale associé à une tumeur rénale du type dit de Grawitz, nous avons été conduit à voir qu'il s'agissait de ces cellules. Voilà, en résumé, ce cas.

Un homme est mort, dans la clinique psychiatrique (professeur Ureche), d'une hémorragie cérébrale. A l'autopsie, on trouve dans l'hémisphère droit une néoformation, mal délimitée, rouge jaunâtre, hémorragique. Dans le rein droit, on constate au pôle supérieur, une tumeur, constituée de plusieurs nodules; ceux-ci sont assez bien délimités de la substance rénale. L'aspect des

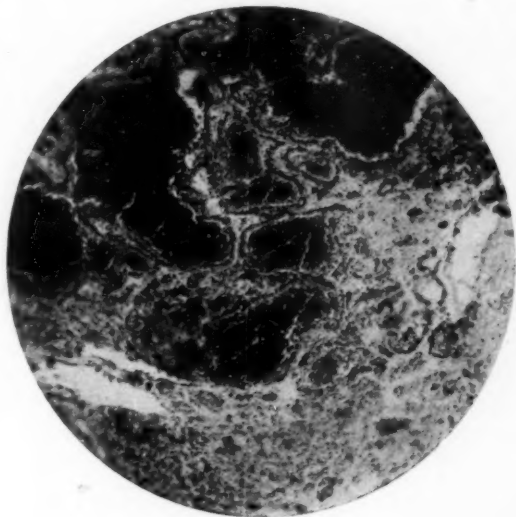


FIG. 1. — *Partie angiomateuse du cerveau.*

deux tumeurs est très ressemblant; rien dans les autres organes. Sous le microscope, les deux tumeurs ont un aspect tout à fait identique, ne laissant aucun doute sur leurs rapports. Il y avait des formations cavernueuses sanguines, dont la paroi était faite par un simple endothélium. A côté de ces formations vasculaires cavernueuses, il y avait une quantité de formations presque tubulaires, faites par une rangée de cellules hautes, cubiques, d'un aspect très épithélial; aucune membrane basale; quelquefois, des cellules s'appuyaient sur un capillaire, évoquant l'aspect sinusoïdal de la surrénale. On ne pouvait pas dire qu'il y avait un aspect hypernéphroïde, mais une combinaison de formations d'aspect épithélial, avec des vaisseaux caverneux néoformés. Dans ces tubes, il y avait des cellules sanguines; par ailleurs existait une disposition périthéliale. Entre ces formations tubulaires, il y a un tissu cellulaire, lâche, à cellules allongées, quelquefois ébauchant des parois d'endothéliums incomplets, et des cellules sanguines éparses, même des normoblastes et des formes

histiocytaires variées. On trouve des formations de transition entre les capillaires à cellules plates et les tubes à cellules cubiques, remplies de granulations pigmentaires; beaucoup de graisse dans ces cellules, mais pas en même quantité que les pigments ferriques.

En résumé, un aspect angiomateux typique, avec des formations qui sont toujours des formations de nature vasculo-sanguine, avec toute la gamme de cellules pariétales et même sanguines; des aspects angiomateux et d'autres cellulaires, lâches, ou, par plages quelquefois, légèrement adénomateux. J'ai exclu la possibilité d'une tumeur épithéliale à cause des caractères des tubes de transition entre les vaisseaux caractéristiques et les tubes à l'aspect épithélial.

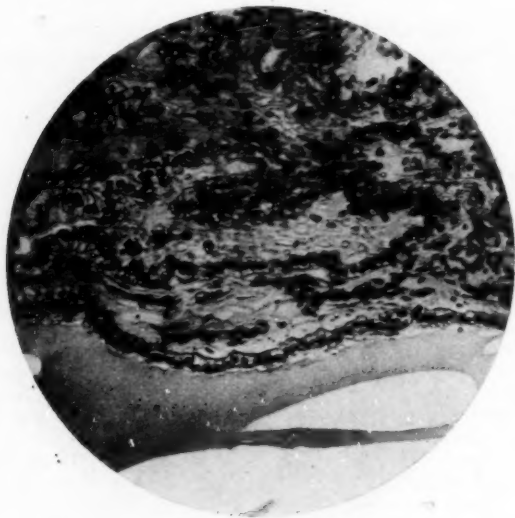


FIG. 2. — Aspect épithélial des tubes.

Le caractère de phagocytose venait à l'aide de cette idée. On trouve quelquefois, dans de vrais adénomes du rein, de la graisse, c'est connu, mais pas du pigment ferrique. L'aspect spongieux des cellules, c'est l'aspect caractéristique de la cortico-surrénale et des cellules de la maladie de Gaucher.

J'ai présenté à la Réunion anatomique de Cluj, le 24 novembre 1928, ce cas, l'interprétant comme une tumeur réticulo-endothéliale, partie du tissu histiocytaire du rein, restée là autour des vaisseaux ou dans le stroma. C'était un horizon nouveau. J'ai eu grande satisfaction en lisant, dans la *Presse médicale* du 5 février 1930, l'article de MM. Roussy et Oberling, qui interprétaient des tumeurs du cervelet surtout (maladie de Lindau) comme des angioréticulomes. Les dessins étaient très convaincants. Cushing et Bailey, dans leur monographie avant cette date, appelaient ces formations du nom de hémangioblastome, ne tenant en considé-

ration que la prolifération incomplète vasculaire. En même temps, Oberling et puis d'autres interprètent les tumeurs, dites tumeurs ou sarcomes de Ewing, comme des formes de tumeurs du tissu réticulaire, proposant une classification plus conforme avec les données étiologiques nouvelles.

Cette interprétation s'est imposée de soi-même, spontanément, à tous ces auteurs.

Parmi les cas étudiés par les auteurs cités, il y a eu aussi des tumeurs d'autres organes coexistant avec la tumeur vasculaire du cervelet, et

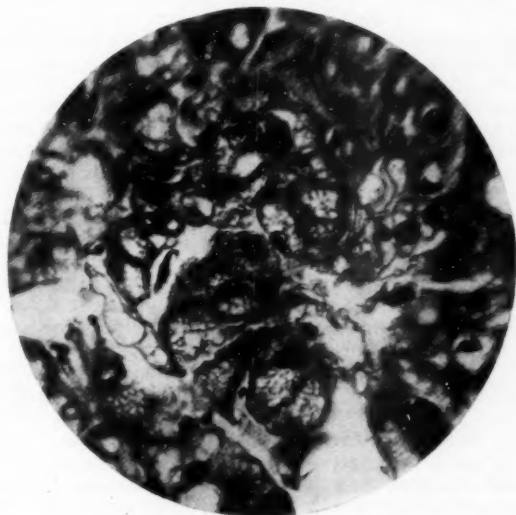


FIG. 3. — Fort grossissement des plaques histiocytaires.

ils les interprètent comme des malformations multiples, ce qui est aussi notre opinion.

Nous insistons plutôt sur la tumeur rénale. Presque toutes les tumeurs rénales sont étiquetées aujourd'hui comme hypernéphromes, la plupart des auteurs acceptant l'idée de Grawitz, qu'elles proviennent de germes surrénaliens aberrants dans le rein. Il y en a qui contestent cette affirmation. Lubarsch propose qu'on appelle celles d'entre elles qui ont une structure semblable à la corticale surrénale, tumeurs hypernéphroïdes, ne préjugant pas ainsi de leur origine et ne désignant que leur aspect microscopique. Les auteurs français (Masson, Leroux) acceptent plutôt l'origine rénale d'une grande majorité des tumeurs hypernéphroïdes. Je crois que, d'après les idées admises et exposées plus haut, on a le droit d'interpréter ces tumeurs hypernéphroïdes comme provenant du tissu

réticulo-endothélial du rein. Les cellules sont ubiquitaires, et il est probable qu'elles gardent un potentiel de croissance. Ces formations sont-elles toujours de vraies tumeurs malignes, des cancers ? On ne peut pas le dire : dans notre cas, c'est l'hémorragie dans le cerveau qui a donné la mort. Ces tumeurs durent quatre, six ans, jusqu'à vingt ans ! Peuvent-elles devenir cancéreuses ? Rien ne s'y oppose; on n'a pas de critérium histologique de malignité, d'ordinaire, dans ces tumeurs hypernéphroïdes. La ressemblance avec la corticale surrénale — quand elle existe — n'est pas une chose surprenante. Les cellules histiocytaïres dérivent du mésenchyme, formation mésodermique. La corticale surrénale est une production aussi mésodermique; donc, ce n'est pas surprenant que les tumeurs dites de Grawitz — une partie au moins — présentent une ressemblance morphologique avec elle, sans que cela signifie qu'elles soient des formations surrénaïennes.

Le caractère épithélial de la corticale est aussi très relatif. Si on ne veut complaire à aucune hypothèse causale des tumeurs, restant sur le terrain morphologique et physiologique, pourquoi ne pas admettre qu'il s'agit, dans ces tumeurs hypernéphroïdes, d'une formation tissulaire ubiquitaire, et qu'elle se forme plutôt dans les reins, mais aussi ailleurs ? En même temps, il n'y a plus de nécessité d'admettre la formation de métastases. Ce n'est pas nécessaire aussi d'admettre des germes aberrants où se fait une transformation sur place des éléments primordiaux, congénères du rein et de la capsule surrénale corticale, qui s'accroissent de façon désordonnée, sans ordre imposé. On peut se demander si c'est une cancérisation ou non. A notre sens, nous constatons des formations de tous les éléments vasculo-sanguins mal développés, donc un processus à la limite entre les néoformations et malformations.

Quant à la terminologie, je préférerais qu'on ne les appelle ni sarcomes ni carcinomes : mais *tumeurs réticulo-histiocytaïres*, mieux que *réticulomes*, qui veulent dire tumeurs parties des cellules réticulaires, qui sont déjà différenciées et forment un tissu quelconque. Quand il s'agit de formes malignes, on pourrait dire *sarcome réticulo-histiocytaire*.

Ce groupe de tumeurs est assez grand, et les tumeurs hypernéphroïdes n'en sont qu'une partie; il y a aussi les tumeurs de l'os décrites par Oberling, qui ne sont pas indiquées ici, et puis il y en a encore d'autres, sur lesquelles nous reviendrons.

Les formes hyperplasiques généralisées forment, à côté des tumeurs, un groupe moins précis encore et réalisent des états semblables aux états leucémiques.

DISCUSSION. — M. Oberling. — En ce qui concerne la structure des tumeurs angiomateuses dans la maladie de Lindau, je suis d'accord avec M. Titu Vasiliu, mais je préfère néanmoins le terme d'angio-réticulome, parce que le tissu qui entoure les vaisseaux présente tous les caractères du tissu réticulé et, à mon avis, les termes d'histiocyte et de cellule réticulaire désignent deux variétés cellulaires différentes.

Quant à une tumeur rénale du type hypernéphrome, il m'est impossible de suivre les déductions de M. Titu Vasiliu. La nature épithéliale de ces néoplasmes me paraît indiscutable.



## CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'INFLUENCE DU MILIEU SUR LA RADIOSENSIBILITÉ CELLULAIRE

par

A. Rosselet (de Lausanne).

Cette communication ne sera véritablement une contribution à l'étude de l'influence du milieu sur la radiosensibilité cellulaire que si votre expérience d'anatomistes donne une réponse affirmative à la question qui s'y trouve contenue.

Voici, brièvement exposés, quelques renseignements cliniques relatifs à la malade que nous fûmes appelé à traiter par les rayons de Röntgen.

Il s'agit de M<sup>lle</sup> B..., née en 1882. Aucune maladie particulière n'est à signaler dans ses antécédents héréditaires et personnels; quoique de constitution délicate, elle s'est toujours bien portée jusqu'en décembre 1919. C'est à ce moment que commence insidieusement la maladie qui nous intéresse; quand le docteur Janneret-Minkine, — auquel nous devons tous les renseignements cliniques qui vont suivre et pour lesquels nous le remercions, — vit pour la première fois M<sup>lle</sup> B..., celle-ci se plaignait d'une toux sèche persistante, de névralgies cervicales à gauche et d'anorexie. Ces symptômes ne se sont pas améliorés ni en 1920, ni en 1921, ni en 1922.

Vers la fin de cette dernière année, la toux s'accompagne de légères expectorations sanguinolentes et dans l'aisselle, comme dans la région moyenne du poumon gauche, M. Janneret perçoit quelques râles fins. La température est subfébrile. Cet état reste le même pendant l'année 1923; malgré l'absence de bacilles de Koch dans l'expectoration, son médecin pense tout de même à de la tuberculose pulmonaire et se décide à lui faire, de janvier à mars 1924, une cure intradermique de tuberculine de Koch, jusqu'à 0,1 de tuberculine pure; elle améliore légèrement l'état général, mais est sans influence sur la toux et la névralgie cervicale.

En mars 1924, survient un premier fait intéressant: il consiste dans l'apparition, à gauche de la colonne lombaire, d'une petite tumeur cutanée, ou mieux sous-cutanée, assez dure et s'accroissant rapidement; en mai, soit deux mois plus tard, elle atteint le volume d'un œuf de pigeon, mobile sous la peau. Mais, à ce moment, elle n'est plus seule; d'autres encore sont survenues, dans le sein droit, puis au niveau de l'épaule droite; d'autres encore apparaissent sous la peau du dos, de la poitrine, de l'abdomen, dans le sein gauche, dans le cuir chevelu; leur coloration est suffisamment foncée pour que le professeur Roux pense qu'il s'agisse d'un mélanosarcome. Leur apparition s'annonce toujours par une douleur localisée; à ce niveau, une palpation soignée permet alors de déceler, sous la peau, une petite induration grosse comme un grain de riz, très sensible au toucher, devenant moins douloureuse à mesure qu'elle grandit.

Il n'est pas sans intérêt, pensons-nous, de noter l'existence de crises douloureuses, paroxystiques, survenant immédiatement après les règles, plus fréquemment lorsqu'en automne 1924 s'arrêta la menstruation. Ces douleurs se localisaient, tantôt sur l'une, tantôt sur l'autre de ses nombreuses tumeurs en s'accompagnant de vomissements et de sueurs froides ne cédant à la morphine qu'au bout de plusieurs heures.

Le professeur Roux ayant procédé à l'ablation de trois tumeurs, les fit envoyer à l'Institut d'Anatomie pathologique de l'Université de Lausanne; le professeur de Meyenburg, qui en était encore le directeur, répondit qu'il s'agissait probablement d'un périthéliome malin.

Puisque toutes les médications employées jusqu'en 1924 n'apportaient aucun soulagement à M<sup>lle</sup> B..., l'on se décida — il en est si souvent ainsi — de nous la confier pour un traitement par les rayons X, espérant que, sous leur influence, disparaîtraient tous les nodules sous-cutanés; or, et ceci constitue le second fait intéressant de cet exposé, le volume de ces nodules n'a pas été pratiquement modifié par la radiothérapie; il en fut également ainsi pour ceux du sein gauche, et c'est après avoir fait l'irradiation de cette région que nous avons pris, le 18 mai 1925, la radiographie représentée par la figure 1.

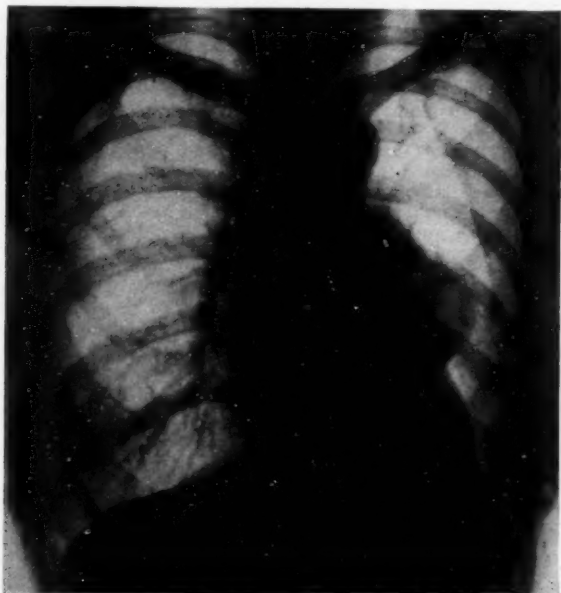


FIG. 1. — Tumeur médiastinale après irradiation.

Elle nous montre l'image bizarre d'une ombre en forme de triangle dont la base est noyée dans l'ombre cardio-aortique, dont le sommet fait hernie dans la clarté du poumon gauche, et situé à 2-3 centimètres du point auriculo-ventriculaire; le bord supérieur aboutit au-dessous de la crosse aortique, le bord inférieur se présente sous la forme d'une ligne oblique, presque rectiligne, coupant le ventricule gauche dont une bonne partie est visible au-dessous d'elle pour s'en aller se perdre dans le reste de l'ombre cardiaque.

Ce bord inférieur est celui sur lequel doit se porter notre attention; quelle interprétation convient-il de lui donner? Nous pensions qu'il serait impossible de la découvrir si nous n'avions pas, pour nous y aider, deux autres radiographies, l'une faite le 14 janvier 1924 (fig. 2), et l'autre le 20 août 1924, et qui nous prouvent l'existence d'une tumeur médiastinale, s'accroissant lentement.

La confrontation de ces deux radiographies nous permet d'affirmer que le

aucun  
us la  
ence,  
cond  
ment  
che,  
s, le

volume de cette tumeur s'est agrandi, jusqu'à masquer une partie de la clarté du poumon gauche. Or, en pratiquant notre irradiation, et ceci constitue le troisième fait important de notre exposé, nous n'avons pas détruit les nodules sous-cutanés du sein gauche, mais nous avons détruit la portion de la tumeur médiastinale placée sous le faisceau d'irradiation que limitait un localisateur rectangulaire ( $10 \times 15$  centimètres) ; nous sommes convaincus que le bord inférieur et rectiligne de la tumeur correspond avec le bord supérieur du faisceau d'irradiation (1).

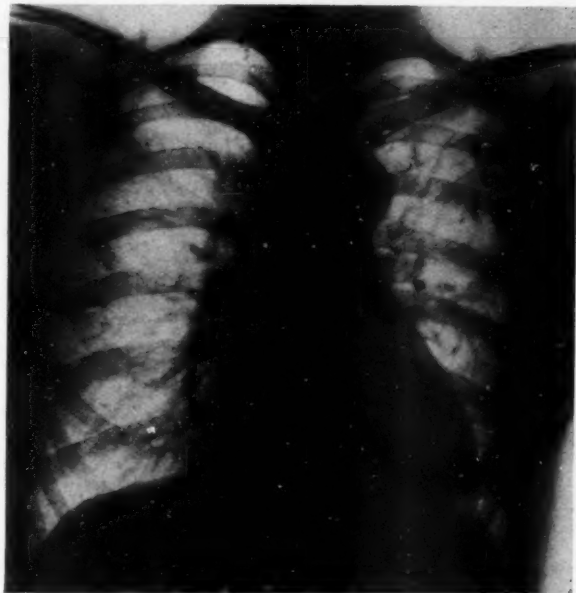


FIG. 2. — Tumeur médiastinale avant irradiation.

Les radiations n'ont pas modifié les nodules sous-cutanés du sein placés près de l'ampoule, malgré la quantité d'énergie relativement grande absorbée par eux ; elles ont fait disparaître la portion de la tumeur la

(1) A l'époque où nous avons fait ces irradiations, il n'était pas possible d'exprimer la dose avec la précision que l'on réalise actuellement. Cependant, étant données les conditions dans lesquelles celles-ci furent pratiquées (filtre :  $0,5 \text{ Zn} + 1 \text{ Al}$  ; kilovolts : 175 ; M. A. : 2,5 ; distance A-P : 30 centimètres). la mesure du taux de transmission de ce rayonnement à travers un bloc de cire ( $10 \times 14 \times 14$ ) dont la diffusion peut être grossièrement comparée à celle produite par des tissus traversés, nous autorise à penser que le rayonnement parvenu dans le médiastin n'était plus que le 25 % de celui arrivant à la peau.

plus éloignée de l'ampoule, quoique la quantité d'énergie absorbée par elle ait été, cela va sans dire, beaucoup plus petite. Dans notre cas, l'on peut dire que tout se passe comme si la radiosensibilité de la tumeur était augmentée par sa présence dans le milieu « médiastin » et réduite par sa présence dans le milieu « peau ».

L'interdépendance que nous venons de rappeler n'est pas une chose nouvelle; déjà Roussy, Rubens-Duval, Leroux, Peyre, M<sup>me</sup> Laborde, Jolly, etc., ont attiré l'attention sur elle. Sa valeur est sans doute variable, nous croyons même que, dans certaines circonstances, elle peut être sinon nulle, du moins fort restreinte, mais pas toujours et seulement explicable par des raisons de technique d'irradiation, par des valeurs différentes de l'énergie absorbée par les tissus. Cela nous intéresserait de savoir si les faits que nous vous avons contés peuvent en être une contribution nouvelle.

S'il fut possible dans notre cas de faire l'examen histologique des nodules cutanés (1), celui de la tumeur ne put être pratiqué, puisque l'autopsie n'a pas été faite. Cependant, et c'est ici que se pose la question à laquelle nous faisons allusion : étant donnée la généralisation des nodules cutanés, ne peut-on pas admettre que leur structure histologique était aussi celle de la tumeur médiastinale ? A cette question sur laquelle repose en définitive tout notre exposé, MM. Roussy et Favre ont répondu qu'ils pensaient bien qu'il devait en être ainsi. Dans ces conditions, nous pouvons admettre que le cas ci-dessus est une preuve nouvelle, sans que sa certitude soit absolue, que le milieu peut véritablement modifier la radiosensibilité d'une cellule.

DISCUSSION. — *M. Favre.* — Il n'est pas douteux que l'interprétation de M. Rosselet soit la plus naturelle. Il faudrait au contraire invoquer un fait rare pour admettre l'existence de tumeurs de nature différente.

Partant, les conclusions de M. Rosselet gardent toute leur valeur.

### LE CONFLUENT PONTO-CÉRÉBELLEUX

par

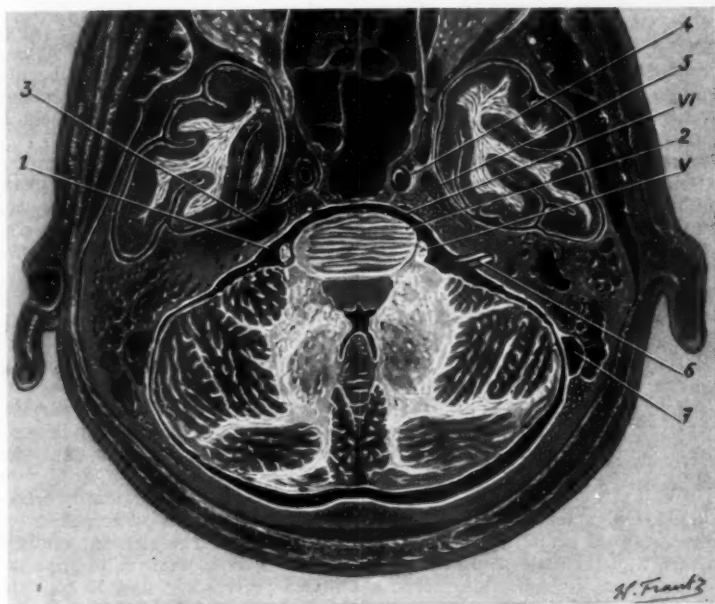
*J. Ramadier* (de Paris).

Les traités d'anatomie ne décrivent qu'un seul confluent sous-arachnoïdien dans l'étage postérieur du crâne : le confluent postérieur ou bulbo-cérébelleux, compris entre le bulbe et la face inférieure du cervelet. Sur une coupe sagittale on ne remarque pas, en effet, d'autre élargissement notable des espaces sous-arachnoïdiens,

Par contre, si l'on pratique une coupe horizontale du crâne passant par les deux méats auditifs internes, on remarque que, de chaque côté, l'espace sous-arachnoïdien s'élargit notablement dans la région correspondant à ces méats (voir figure). Le lac ou confluent qui en résulte, s'il n'atteint pas les dimensions des grands confluent classiques, n'en présente pas moins, en raison de sa situation, un intérêt tout particulier du point de vue médico-chirurgical.

(1) M. le professeur J.-L. Nicod, qui eut l'obligeance de le faire, a conclu une première fois qu'il s'agissait d'un sarcome à cellules rondes, une autre fois d'un para-gangliome.

Il occupe la dépression comprise entre l'extrémité antérieure de l'hémisphère cérébelleux, en arrière et en dehors, et l'angle latéral de la protubérance en avant et en dedans ; son fond, ou paroi postéro-interne, est formé par le pédoncule cérébelleux moyen ; sa paroi antéro-externe répond à la face postéro-supérieure du rocher, dans la région du méat



*Coupe horizontale du crâne passant par les méats auditifs internes*  
(à gauche la coupe passe un peu au-dessus du méat).

- 1, confluent ponto-cérébelleux.
- 2, angle de la protubérance.
- 3, grosse cellule de la pointe du rocher.
- 4, carotide interne.
- 5, ganglion de Gasser.
- VI, racines du trijumeau à leur émergence du névraxe.
- V, moteur oculaire externe.
- 6, faisceau acoustico-facial.
- 7, sinus latéral.

(La pièce figurée ici appartient à la collection du professeur Rouvière).

auditif interne ; il commence un peu en dedans et en avant du sac endolymphatique pour se terminer au delà des racines du trijumeau, vers l'angle latéral de la protubérance, c'est-à-dire vers la pointe du rocher. Il baigne ainsi le faisceau acoustico-facial et, un peu plus en avant, les racines du trijumeau. De plus, il se prolonge dans le conduit auditif

interne en un cul-de-sac qui accompagne le faisceau acoustico-facial jusqu'au fond de ce conduit.

Dans la terminologie otologique, on donne à cet élargissement de la cavité sous-arachnoïdienne le nom de « citerne latérale » ou « citerne rétro-pétreuse ». Anatomiquement, on peut le désigner d'une façon plus précise, sous le nom de « confluent ponto-cérébelleux », en tenant compte des organes qui le limitent.

C'est dans ce confluent que se développent les tumeurs dites de l'angle ponto-cérébelleux, qui, pour la plupart on le sait, naissent du nerf auditif. Il est aussi un siège de prédilection de ces tumeurs liquides uni ou multiloculées connues sous le nom d'« arachnoïdite kystique », et qui réalisent parfois la symptomatologie des tumeurs de l'angle ponto-cérébelleux au point que le diagnostic n'en est possible que pendant l'opération.

Dans les méningites suppurées consécutives à la labyrinthite suppurée ou à l'ostéite postérieure du rocher, c'est-à-dire dans un très grand nombre de cas de méningites otogènes, l'infection des espaces sous-arachnoïdiens débute par le confluent ponto-cérébelleux, de sorte que c'est dans ce confluent que se trouve, tout au moins pendant un certain temps, le maximum des lésions.

Enfin, à la suite d'infections souvent minimes des cavités de l'oreille, il se forme parfois, dans la fosse cérébelleuse, en regard du méat auditif interne, par conséquent en plein confluent ponto-cérébelleux, une accumulation de liquide céphalo-rachidien plus ou moins isolée du reste de l'espace sous-arachnoïdien par des adhérences inflammatoires des méninges molles, et que l'on désigne sous le nom de « méningites séreuses enkystées » donnant lieu à une symptomatologie variable, tantôt labyrinthique, tantôt cérébelleuse, tantôt mixte et qui peut, dans ces deux derniers cas, faire croire à l'existence d'un abcès du cervelet.

On voit donc que la pathologie de la région du confluent ponto-cérébelleux est très variée. Mais ce qui donne à ce confluent son principal intérêt pratique, c'est qu'il est possible de l'aborder chirurgicalement et de le drainer. Ce drainage s'applique au traitement de la méningite suppurée otogène et de la méningite séreuse enkystée rétro-pétreuse. Il constitue aussi un mode de traitement de certains vertiges labyrinthiques entretenus, sans doute, par des troubles tensionnels des liquides de l'oreille interne et sur lesquels paraît agir favorablement la décompression de la région du conduit auditif interne et du sac endolymphatique.

L'ouverture et le drainage du confluent ponto-cérébelleux peuvent être réalisés par voie directe, rétro-pétreuse ou par voie indirecte, translabirynthique.

a) DRAINAGE PAR VOIE RÉTRO-PÉTREUSE. — On découvre sur une assez grande étendue le sinus latéral par la brèche classique de la mastoïdectomie. La dure-mère rétro-pétreuse est alors décollée progressivement d'arrière en avant et de dehors en dedans, en partant du sinus latéral. A un moment donné, à 1 centimètre environ en avant et en dedans du sinus latéral, elle devient fortement adhérente à l'os : on est dans la région du sac endolymphatique. Si l'on poursuit cependant ces tentatives de décollement, la dure-mère se déchire et l'on entre ainsi dans la partie postéro-externe de notre confluent. L'écoulement de liquide qui en résulte est considérable, surtout en cas de méningite, si l'on n'a soin de laisser dans l'ouverture créée une mèche de gaze. Il persiste pendant deux ou



trois jours, assez abondant parfois pour imbiber trois ou quatre pansements dans les vingt-quatre heures. L'incision des méninges pratiquée avant d'arriver sur cette région d'adhérence dure-mérienne, ou en un point quelconque circumvoisin du rocher, ne donnerait issue, au contraire, qu'à une quantité de liquide très inférieure.

Cette méthode de drainage est employée dans le traitement de la méningite suppurée otogène. Elle est logique, puisqu'elle porte sur la région où la méningite doit présenter ses lésions maxima et où elle peut même avoir tendance à s'enkyster, puisqu'elle réalise une excellente évacuation de liquide et que l'opération de la mastoïdite ou de l'évidement pétro-mastoïdien, interventions qui ont déjà été pratiquées dans la plupart des cas, en constitue le premier temps. Donc, si tant est que le drainage méningé ne soit pas illusoire dans la méningite généralisée, il doit être effectué en premier lieu au niveau du confluent ponto-cérébelleux. Il est encore indiqué de recourir à l'ouverture rétro-pétreuse du confluent ponto-cérébelleux lorsque, en présence d'une symptomatologie cérébelleuse post-otitique, les ponctions du cervelet ne découvrent pas d'abcès, car il peut s'agir tout simplement d'une méningite séreuse enkystée dont les symptômes disparaissent définitivement grâce à cette ouverture. Enfin, la même opération peut être essayée, sans dangers, contre ces vertiges labyrinthiques auxquels nous faisons allusion plus haut.

*b) DRAINAGE PAR VOIE TRANSLABYRINTHIQUE.* — Ici, on réalise le drainage du confluent ponto-cérébelleux en ouvrant son cul-de-sac acoustico-facial, dans le fond du conduit auditif interne, à travers l'oreille interne. Suivant la technique classique de la trépanation labyrinthique, on pénètre à travers le promontoire dans la cavité du vestibule, ainsi que dans l'origine de la rampe tympanique du limaçon. A l'aide d'une curette ou d'une fine gouge placée à la hauteur de la fenêtre ovale, on effondre alors, sans grand effort, la paroi profonde, fragile des cavités vestibulo-limacéennes et l'on pénètre dans le conduit auditif interne, au-dessous du facial, si l'on a eu soin de ne pas agir au-dessus de la fenêtre ovale. Le cul-de-sac méningé acoustico-facial est ainsi fatalement ouvert, ce qui est immédiatement prouvé par une évacuation plus ou moins abondante de liquide.

Ce procédé de drainage translabyrinthique n'est applicable qu'aux méningites suppurées. Il paraît être d'une efficacité comparable à celle du précédent. Il est particulièrement indiqué d'y avoir recours en cas de méningite consécutive à une labyrinthite, puisque le traitement de celle-ci comporte la trépanation du promontoire.

#### SUR LES RAPPORTS INTRAPÉTREUX DU GOLFE DE LA VEINE JUGULAIRE INTERNE

par

X.-J. Dubecq (de Bordeaux).

Je ne désire exposer que quelques considérations sur les rapports intrapétreux du golfe de la veine jugulaire interne. Rappelant les données antérieurement acquises par divers auteurs, Rüdinger, Lauger, Bellocq, je préciserai sa morphologie et sa situation dans le rocher. Mes observations

ont porté sur 90 pièces adultes étudiées par la méthode des coupes après décalcification lente dans une solution étendue d'acide chlorhydrique. Mes recherches m'ont conduit à examiner deux types de golfe de la jugulaire, un type normal et un type atténué dont j'envisage successivement les rapports avec l'oreille externe, l'oreille moyenne et l'oreille interne. Les rapports avec l'oreille externe ne sont pas rares; ils ont lieu dans 40 % des cas environ; les rapports avec l'oreille moyenne sont constants et toujours immédiats; ils ont lieu avec la paroi postérieure de la caisse par l'intermédiaire d'une lame osseuse ordinairement mince. Les rapports avec l'oreille interne sont plus variables, tantôt immédiats dans 55 % des cas, tantôt plus distants; les parties du labyrinthe qui sont en rapport avec le golfe de la jugulaire sont le vestibule et la portion non enroulée du limaçon. Les variations ne sont d'ailleurs pas en rapport avec les dimensions du golfe de la jugulaire. Il faut envisager enfin les cas rares, 4 % des cas, où les rapports du golfe de la jugulaire ont lieu par l'intermédiaire de « cellules jugulaires », celles-ci pouvant s'observer sur un rocher très pneumatisé ou au contraire peu pneumatisé.

**MODIFICATION DE LA MÉTHODE DE KADYI  
DE LA CONSERVATION DES POUMONS  
PAR LA DESSICATION AU MOYEN DU SOUFFLAGE**

par

A.-J. Bant (Lwów). (1).

Au cours de mes travaux, en ma qualité d'assistant à l'Institut d'Anatomie humaine de l'Université de Lwów, j'ai eu l'occasion de connaître une méthode qui est pratiquée depuis plusieurs années pour la préparation des poumons desséchés. Cette méthode, très simple et très ingénieuse dans sa conception, a été élaborée par H. Kadyi, directeur de l'Institut sus-mentionné (1894-1912). Malheureusement, cette méthode n'a pas été publiée et elle n'est point connue en dehors de quelques instituts anatomiques en Pologne, de même que les autres méthodes de la technique anatomique de ce maître de l'anatomie polonaise.

Les résultats observés me permettent d'affirmer que cette méthode peut nous rendre de grands services. Je suis heureux de la porter à la connaissance de tous ceux qui s'intéressent à la technique d'anatomie et à son progrès.

Ce sont probablement les préparations soufflées et desséchées, généralement connues, des intestins et de l'estomac qui ont facilité à Kadyi l'élaboration de cette méthode.

D'après la méthode de Kadyi, ces préparations de poumons sont obtenues de la manière suivante :

Après l'extraction du cadavre (dans un délai le plus court possible après la mort) des poumons et du cœur ne démontrant aucune altération pathologique, — et après la dissection de ce dernier des parties ventriculaires, — on retire d'abord les thrombus des vaisseaux pulmonaires. On y procède très lentement

(1) La communication de ce travail à la Société a été faite par M. Bogulinski.

et avec toutes les précautions possibles. Il s'agit notamment surtout de l'extraction des thrombus non seulement des segments initiaux, mais aussi, ce qui est est bien plus important, des branches plus minces de ces vaisseaux. Ayant acquis une certaine routine, on peut retirer tout d'un coup un grand thrombus unique, remplissant comme un moule l'artère pulmonaire par exemple, et ses rameaux les plus minces, ou bien les veines pulmonaires.

Le poumon ainsi libéré des thrombus est soumis à un rinçement continu à l'eau, pendant un à trois jours consécutifs, sans aucune interruption. On se sert dans ce but d'un bouchon où l'on fait entrer deux tubes en verre, et avec lequel on ferme la trachée. Un de ces tubes en verre communique avec le robinet, et l'autre sert pour l'écoulement de l'eau. On remplit les poumons avec de l'eau jusqu'à ce qu'ils obtiennent leur forme normale. Par suite du rinçement, l'épithélium des alvéoles pulmonaires et l'endothélium des vaisseaux capillaires sont détruits et l'eau peut ainsi parvenir aux petits et aux grands vaisseaux, qu'elle rince en emportant les petits thrombus et les restes des grands vers l'oreillette gauche ou vers le commencement de l'artère pulmonaire. L'écoulement de l'eau par ces parties du cœur est un phénomène habituel dans l'action du rinçement des poumons du côté de la trachée.

Le poumon est considéré comme rincé, si toutes les traces de sang et les petits thrombus sont enlevés. Pour abréger le temps du rinçement des poumons, on doit changer leur position au bout de quelques heures et modifier la tension du remplissage avec de l'eau. Le remplissage ne doit pas être trop abondant, car la plèvre a tendance à se détacher facilement du tissu pulmonaire et à former des ampoules qui rendent ensuite le soufflage des poumons très difficile.

Après le rinçement exact, on procède à l'évacuation complète de l'eau qu'on fait écouler tout doucement, laissant tout d'abord cette action à l'élasticité des poumons. Après une demi-heure, on presse encore délicatement l'eau restée dans les poumons avec des serviettes sèches, changées à plusieurs reprises.

Après cette opération, Kadyi remplissait les vaisseaux pulmonaires (du côté de l'artère pulmonaire et de l'oreillette gauche) avec un mastic appelé *masse de Teichmann*, qui devait former, après son durcissement, le support rigide des poumons.

On procède à l'action principale, soit au soufflage de l'air à travers les poumons, pour faire sécher les restes d'eau, et en même temps pour fixer la forme normale des poumons. Kadyi se servait dans ce but d'une pompe soufflante à eau, jusqu'à une pression de 3 kg/cm. Cette pompe est jointe par un tuyau en caoutchouc et un tube en verre à la trachée qu'elle doit fermer complètement. On emplit progressivement les poumons avec de l'air et on souffle sans interruption jusqu'à ce qu'ils soient complètement secs. Pour la conservation des poumons de l'homme, le soufflage doit durer deux à quatre jours, suivant la température et l'humidité de l'air.

L'action du soufflage terminée, la contraction des poumons ne doit plus avoir lieu, même au plus petit degré.

Comme l'air obtenu de la pompe à eau est froid et humide, et que la pression et la quantité en sont relativement minimes, cette pompe ne peut servir que pour les poumons d'une dimension peu importante (1), et ce, après le remplissage des vaisseaux pulmonaires avec la masse de Teichmann, pour former — ainsi que je l'ai dit plus haut — un support rigide. Les poumons — ainsi conservés — sont assez lourds et friables,

(1) Bien que le tuyau amenant l'air à la trachée doive la fermer complètement, la perte de l'air des poumons par différentes fentes invisibles dans le tissu pulmonaire est si grande, qu'il ne peut être question du soufflage de l'air à travers les poumons d'une grande dimension (cheval, bœuf), à l'aide de cette pompe.

par suite de l'emplissage avec la masse de Teichmann, et par conséquent très incommodes pour la démonstration, mais on ne peut objecter aucun reproche, si on les considère comme pièces de musée. Cependant, la préparation de la masse en question exige, en dehors d'une installation spéciale, beaucoup de routine et la connaissance de nombreux petits détails.

En tenant compte de ces faits, nous avons tâché d'introduire certaines modifications à la méthode excellente du reste de Kadyi, telles que : l'omission de l'emplissage des vaisseaux pulmonaires avec la masse de Teichmann et l'emploi d'une pompe soufflante qui pourrait fournir un air sec et chaud à grande pression et en grande quantité. Par conséquent, au lieu d'une pompe à eau, nous avons appliqué la pompe rotative à ailes de Gaede, à action électrique (1). Cette pompe peut satisfaire presque complètement à toutes les exigences ci-dessus mentionnées. A l'aide de cette pompe, on peut effectuer parfaitement le soufflage de l'air à travers des poumons, même altérés, des grands animaux. Elle fournit des quantités considérables d'air non seulement sec, mais aussi réchauffé par suite de son action. Cette circonstance abrège considérablement la durée du soufflage et, fait très important, cet air dessèche tout d'abord les poumons, à ce point que la formation d'un support rigide au moyen de la masse Teichmann devient complètement superflue.

L'omission de l'emplissage des vaisseaux avec la masse de Teichmann, a facilité la technique du procédé et diminué le poids des poumons, en augmentant ainsi la possibilité du changement de leur position au cours du soufflage. Ce changement de la position des poumons, dans la susdite circonstance, est très importante, par rapport à la nécessité de l'écoulement rapide (vers la trachée) de l'eau des alvéoles pulmonaires et des bronchioles. La présence de l'eau, pendant un plus long délai, dans ces parties des poumons, amène souvent leur putréfaction au lieu de la dessiccation. Le plus souvent, on place les poumons sur un plan incliné, la trachée dirigée en bas, ou bien (dans les jours suivants) sur un support, disposé sur la trachée même, complètement desséchée et supportant facilement les poumons de plus en plus secs. Le soufflage de l'air à travers les poumons est terminé, si ces derniers ne se contractent point à la pression du tuyau, amenant l'air dans les poumons. Pour toute sécurité, on prolonge encore d'une journée le soufflage.

Il est bien entendu que l'omission de l'emplissage des vaisseaux pulmonaires avec la masse de Teichmann ne concerne que les préparations devant servir pour la démonstration des poumons seuls. Pour démontrer les rapports des vaisseaux pulmonaires et des bronches, ou bien les rapports des poumons et du cœur, l'emplissage du cœur avec cette masse est indispensable. Ces préparations sont très difficiles à faire, mais elles sont très instructives, et les résultats obtenus en valent bien la peine.

On procède aux préparations sèches des poumons et du cœur, en commençant le soufflage de l'air à travers les poumons seulement après avoir rempli le cœur avec la masse de Teichmann. On retire dans ce cas les

(1) Cette pompe rejette parfois avec l'air des gouttes d'huile. On peut y remédier au moyen d'une bouteille en verre hermétique dans laquelle on introduit deux tubes : un tube d'écoulement sortant de la pompe, et l'autre amenant l'air aux poumons. Les gouttes d'huile rejetées par la pompe restent au fond de la bouteille.

thrombus du cœur par l'aorte et par les veines caves, à l'aide de longues pinces, et par l'expression de ces thrombus vers l'aorte et le ventricule droit. On facilite le passage de la masse de Teichmann à l'oreillette gauche et aux veines pulmonaires, par la destruction des valvules sigmoïdes de l'orifice artériel gauche, ou par l'introduction dans le ventricule gauche (du côté de l'aorte) d'un tube en verre, légèrement courbé, qui forme une communication entre l'aorte et le ventricule. Le passage de la masse du ventricule gauche à l'oreillette gauche ne présente pas beaucoup de difficultés, et on peut le faciliter encore par le massage et la pression des parties du cœur en question.

Les préparations pulmonaires toutes prêtes courent le risque d'être rongées par les mites qui s'y logent très volontiers. Pour les préserver de cette altération, il est bon de garder ces préparations dans des armoires presque hermétiques, où l'on aura placé des liquides contre les mites, comme par exemple la thérébenthine dans des ustensiles ouverts.

(Travail de l'Institut d'Anatomie topographique,  
Ecole de Médecine vétérinaire, Lwów [Pologne].)

DISCUSSION. — M. Orsós. — J'ai employé une méthode analogue à celle préconisée par l'auteur, avec remplissage des voies aériennes avec l'alliage de Wood (1913). Loeschke a également employé des méthodes semblables.

#### SUR LA COLORATION VITALE DES PAROIS DES VAISSEAUX SANGUINS

par

B. de Vecchi et A. Costa (de Florence).

Quand on pense à l'importance que la méthode de la coloration vitale a prise en pathologie expérimentale dans ces dernières années, on est très surpris de constater que nos connaissances sur la coloration vitale des vaisseaux sanguins soient si restreintes.

Petroff (1923) nous avait enseigné que le bleu trypan colore les lamelles élastiques de la media aortique, et il avait aussi affirmé que cela advient seulement dans la partie intima et adventitielle, laissant incolore la partie moyenne de la media; nous ne pouvons pas confirmer cette assertion. Hackel (1930), sur des observations macroscopiques, étudia la valeur et l'importance de l'hypertension sur la coloration des artères. Lange (1924) avait déjà observé que des granulations d'encre de Chine occupent la media et l'adventice.

Notre attention sur ce problème a été éveillée au cours d'autres recherches. La technique employée a été celle préconisée habituellement pour la coloration intravitale; nous avons injecté des colloïdes électro-négatifs (bleu-trypan, rouge-trypan, bleu-pirrol) dans les veines ou sous la peau du cobaye et du lapin. Une partie de nos observations a porté sur des animaux neufs, une autre sur des animaux atteints d'une septicémie streptococcique expérimentale (lapins) ou d'une toxi-infection diphtérique (cobayes et lapins); quelquefois on ajoutait des injections sous-cutanées d'adrénaline.

Chez les animaux neufs, les parois des artères à type élastique (aorte, pulmonaire) et aussi celles à type musculaire (fémorale) montrent des éléments très rares avec granulopexie caractéristique seulement dans l'adventice; les éléments endothéliaux sont presque toujours incolores ou montrent exceptionnellement des granulations rares et très fines. La media ne montre, en conditions normales, aucun élément cellulaire coloré. Mais, dans les cas bien réussis, les lamelles élastiques sont constamment imprégnées d'une manière uniforme et délicate par la couleur employée. Dans les grosses artères est ainsi colorée la membrane élastique interne, tout le système des lames de la media et la membrane élastique externe. Dans les artères à type musculaire sont seulement colorées les membranes limitantes interne et externe; cette dernière est le plus souvent à peine dessinée. Même dans les veines périphériques (fémorale), l'élastique interne est bien colorée.

Chez les animaux faiblement imprégnés, les lames de la media sont bien colorées dans la partie externe et centrale, tandis que les lames internes et la limitante interne restent incolores. Cela fait supposer que, en conditions normales, la diffusion de la couleur du côté de l'intima n'est pas si rapide et intense que du côté des vasa-vasorum.

L'artère pulmonaire est toujours moins intensément colorée que l'aorte; cela est sans doute en relation avec la structure élastique de la pulmonaire, plus délicate, mais aussi, peut-être, avec une plus faible affinité des systèmes élastiques de la pulmonaire pour les colloïdes électro-négatifs, en relation aussi avec la plus faible pression sanguine dans la pulmonaire en comparaison de celle de l'aorte.

Ce qui nous a frappé, c'est que seules les lames élastiques des vaisseaux sont seules sensibles à cette imprégnation par les colloïdes, ce qui est évident dans des coupes de poumon. Et alors, il faut se demander si cette exclusive imprégnation du système élastique n'est pas à rechercher dans une constitution physico-chimique particulière. Il faut se souvenir que le système élastique des vaisseaux réagit d'une manière toute particulière aux stimulations, en présentant des phénomènes d'hyperplasie et de dégénérescence qui ne se rencontrent pas dans les systèmes élastiques des autres tissus. Cela peut aussi se rapporter à la distribution particulière et à la différenciation de l'élastine des vaisseaux, ce qui forme la base de la substance mucoïde ou substance chromotrope; celle-ci a été dernièrement étudiée dans les parois des vaisseaux (Costa) et semble jouer un rôle important dans la pathologie vasculaire. Les différences du comportement de la trame élastique des vaisseaux vis-à-vis des substances colorantes ne représentent qu'une expression plus élémentaire, et pour cela plus claire, des diversités physio-morphologiques entre la structure élastique des vaisseaux et celle des autres tissus et organes.

Les toxi-infections (streptococcique et diphtérique) permettent aussi la démonstration de cellules histiocytaires en mouvement dans l'adventice et même dans la media, tandis que l'endothélium se gonfle, se déforme et peut tomber en nécrose. Ce sont les étapes initiales des lésions qui, dans les toxi-infections (streptocoque, diphtérie) expérimentales et spontanées affectent les valvules cardiaques (de Vecchi) et, en quelques rares cas aussi, l'intima de l'aorte (Costa).

L'imprégnation des lames élastiques est plus forte et complète dans les vaisseaux des animaux avec infection streptococcique, que dans ceux avec toxi-infection diphtérique. Cela tient d'une part à la pression sanguine plus élevée dans la streptococcémie, mais il faut aussi admettre la possibilité d'une diffusion de la toxine diphtérique sur les couches plus internes de la paroi vasculaire, ce qui empêche l'imprégnation de la couleur. En effet, si on élève artificiellement la pression endoartérielle (adrénaline), on ne peut pas corriger cette imprégnation imparfaite des éléments élastiques dans la toxi-infection diphtérique expérimentale.

(Travail de l'Institut d'Anatomie pathologique de Florence.)



## FACTEUR LOCAL DANS L'HÉRÉDITÉ DU CANCER CHEZ LA SOURIS

par

M<sup>lle</sup> Dobrovolskaïa-Zavadskaïa (de Paris).

Les recherches sur l'hérédité de la prédisposition au cancer chez la souris, que nous continuons depuis 1927 à l'Institut de Radium de Paris, ont amené à la formation de plusieurs lignées de souris, provenant de mères cancéreuses. Le cancer reparait régulièrement dans la progéniture de femelles cancéreuses, dans les proportions qui montent dans certaines lignées jusqu'à 75 % de toutes les femelles qui ont atteint l'âge du cancer, c'est-à-dire ont vécu plus de six mois.

La tumeur la plus fréquente chez la souris est l'adénocarcinome de la mamelle. Les mâles ne l'ont développé que dans deux ou trois cas, et nous ne prenons maintenant en considération que des femelles. Mais il y avait parmi nos femelles génératrices des lignées cancéreuses différentes, une femelle qui a présenté, au lieu d'un adénocarcinome ordinaire, une tumeur rare, connue sous le nom de « tumeur molluscoïde Borrel-Haaland », et à laquelle les auteurs attribuent une origine pilaire. Cette tumeur s'est reproduite dans la descendance, dans un certain nombre de cas, sous forme d'épithélioma stratifié à globes cornés; mais ce qui est surtout significatif, c'est la pénurie de cette lignée (n° 4) en adénocarcinomes de la mamelle. Pour faire ressortir ce fait, nous n'avons qu'à rapprocher cette lignée d'une autre (n° 5) constituée à la même époque, mais provenant d'une femelle atteinte d'un adénocarcinome de la mamelle. Dans la progéniture de cette dernière femelle, 65 femelles — sur le total de 114 — sont mortes d'adénocarcinome de la mamelle, tandis que, dans la lignée précédente (n° 4), il n'y avait que 3 femelles mortes d'adénocarcinomes de la mamelle, sur un total de 119 femelles. Ces deux lignées ont été formées parallèlement dans les mêmes conditions, et les souris ont même souvent vécu mélangées dans les cages communes. La seule différence entre ces deux lignées, autant que nous le sachions, est la structure histologique différente des tumeurs chez les femelles initiales de chaque lignée; les conditions extrinsèques étant les mêmes dans les deux cas, le rapprochement de ces deux lignées fait penser, croyons-nous, à l'existence d'un facteur intrinsèque, constitutionnel et probablement héréditaire dans l'origine du cancer.

Un autre argument que nous apportons actuellement en faveur de la même idée est la manifestation du facteur local dans la transmission du cancer chez la souris, d'une génération à une autre. Les localisations les plus fréquentes de l'adénocarcinome sont les flancs, les aisselles, les omoplates, les régions inguinales et le périnée. La partie médiane du dos n'est presque jamais le siège de ces tumeurs. Or, nous avons une lignée de souris, où la localisation de la tumeur sur la nuque se répète assez souvent. Sur 38 tumeurs déjà apparues dans cette lignée, il y a 13 tumeurs de la nuque et, chez la femelle initiale, la localisation était la même.

Nous présentons ici deux femelles-sœurs appartenant à la même portée et provenant d'une mère qui est morte également de tumeur de la nuque.

Elles ont développé à la même époque leurs tumeurs qui siègent sur la nuque et qui se développent d'une façon tout à fait pareille. Le facteur local, dans la transmission d'une tumeur aux descendants, se manifeste ainsi dans ce cas d'une façon tout à fait évidente, et l'existence de ce facteur local est une preuve en plus en faveur de l'idée que l'hérédité joue un rôle dans la prédisposition au cancer.

*(Travail du Laboratoire Rosenthal,  
Institut du Radium de l'Université de Paris.)*

50

la  
ur  
ste  
ce  
té